

Expertos Invitados

● INCIDENCIA, MORTALIDAD Y FACTORES DE RIESGO PARA EL CÁNCER HEPÁTICO



Columnista Experta de SIIC
Dra. Josepa Ribes Puig

Epidemióloga, Barcelona, España

Incidencia del cáncer hepático

A nivel mundial, se estima que en 2002 se diagnosticaron 442 119 casos nuevos de cáncer hepático (CH) en varones y 184 043 en mujeres, por lo que representan el quinto tipo de neoplasia más común entre los hombres y el octavo entre las mujeres.^{1,2}

Variación geográfica del cáncer hepático

La incidencia de CH muestra una gran variación geográfica (tabla 1). En el este asiático, en la población masculina varía desde una tasa de incidencia ajustada por edad (TIAE) relativamente baja en Japón (23.1) hasta tasas elevadas como en Corea (47.1) y Mongolia (98.9). En Africa central, las tasas oscilan desde bajas como las de Angola (5.3), intermedias como las de República del Congo (16.4) y Gabón (11.7), algo mayores en República Centroafricana, Chad y Guinea Ecuatorial (27.8), hasta la más alta, en Camerún (41.3). El oeste africano incluye áreas de baja incidencia como Nigeria (10.6) y Liberia (9.8) y áreas con incidencia elevada como Gambia (45.6), Senegal (30.8) y Guinea (36.6). Australia, Nueva Zelanda, Europa y América presentan menor variabilidad en la incidencia de CH.^{1,2} Esta variabilidad es similar a la observada en las mujeres.

Tabla 1. Número de casos incidentes y tasas de incidencia ajustadas por edad del CH según sexo y área geográfica. Estimaciones para el año 2002. ²

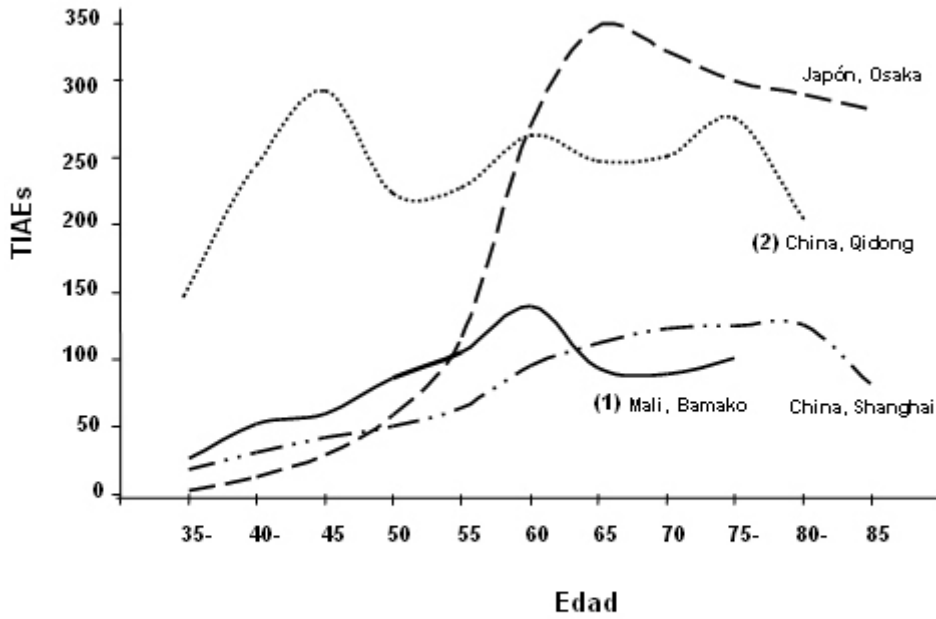
Área Geográfica	HOMBRES		MUJERES		Razón de sexos ^c
	Nº	TIAEs	Nº	TIAEs	
Total	442.119	15,8	184.043	5,8	2,7
Países desarrollados	74.253	8,5	36.151	3,0	2,8
Países en vías de desarrollo	365.877	18,4	147.183	7,1	2,6
África					
Este de África	14.012	21,1	6.267	8,6	2,4
Centro de África	7.744	27,8	4.571	13,4	2,1
Norte de África	2.351	4,2	1.442	2,2	1,9
Sudáfrica	1.072	7,0	469	2,5	2,8
Oeste de África	10.637	15,3	4.162	5,6	2,7
Asia					
Este de Asia	297.014	36,9	113.172	13,4	2,7
Sudeste de Asia	35.680	18,3	12.218	5,7	3,2
Sur y Centro de Asia	14.507	2,6	8.340	1,4	1,9
Oeste de Asia	3.051	4,6	1.480	2,0	2,3
Europa					
Centro y Este de Europa	9.674	5,3	6.754	2,4	2,2
Norte de Europa	2.531	3,4	1.663	1,7	2,0
Sur de Europa	14.021	11,6	6.497	4,0	2,9
Oeste de Europa	9.077	6,2	3.401	1,7	3,6
América					
Caribe	1.433	8,2	911	4,5	1,8
América Central	2.197	4,9	2.503	4,9	1,0
América del Sur	5.036	3,7	4.616	2,8	1,3
América del Norte ^a	11.058	5,3	5.152	2,0	2,6
Australia & Nueva Zelanda	622	3,9	239	1,3	3,0
Islas del Pacífico^b	400	12,6	196	5,1	2,5

^a Estados Unidos de América y Canadá; ^b Melanesia, Micronesia y Polinesia; ^c Razón de sexos: TIAEs hombres / TIAEs mujeres. TIAEs: Tasas de Incidencia Ajustadas por Edad por 100.000 habitantes (población estándar mundial)

Distribución de CH según la edad

En áreas de alto riesgo de CH, como el sudeste asiático (Qidong, China) o el oeste africano (Bamako, Mali), la incidencia de CH en los hombres aumenta a partir de los 20 años de edad y alcanza un máximo hacia los 50 a 60 años (figura 1). En estos países el CH no es una enfermedad rara entre los 20 y los 35 años. Aun así, la incidencia de CH en Qidong es sustancialmente mayor en cada grupo de edad respecto de la de Mali.^{1,3} Un segundo patrón se observa en países de alto riesgo con un reciente grado de desarrollo. Por ejemplo, en Shangai las tasas de incidencia de CH son más bajas que las de Qidong, y crecen a un ritmo constante con la edad, este patrón es similar al observado en áreas de bajo riesgo. En el registro de cáncer de Osaka, Japón, la incidencia en los hombres se incrementa a partir de los 45 a 50 años y alcanza el máximo en los 65 años.¹

Figura 1. Tasas de Incidencia del CH en hombres en poblaciones de alto riesgo seleccionadas



(1): mayores de 70

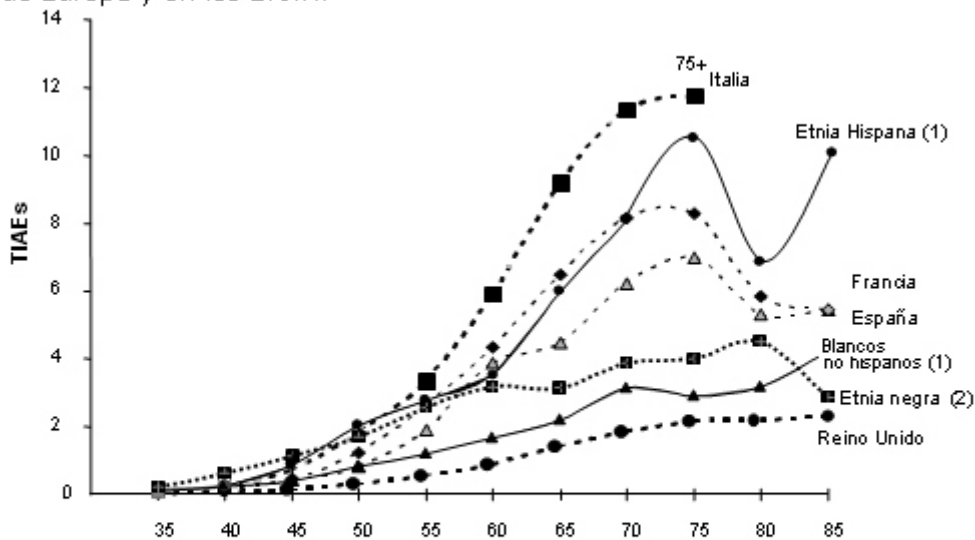
(2): mayores de 80

TIAEs: Tasas Específicas por Edad de CH por 100.000 hombres-año

Fuente: Cancer Incidence in V Continents vol VIII¹.

La figura 2 muestra la incidencia específica por edad en algunos países europeos y grupos étnicos de los EE.UU. En los países mediterráneos se constata un mayor riesgo de CH en todos los grupos de edad respecto de los países del norte de Europa. El patrón específico por edad de la población caucásica y negra en los EE.UU. es similar al observado en Europa. En cambio, el patrón de incidencia entre los blancos hispanos muestra un incremento abrupto a partir de los 60 años.^{1,2}

Figura 2. Tasas de incidencia del CH en hombres en países seleccionados de Europa y en los E.U.A.



(1) Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII: California (Los Angeles), California (San Francisco), New Mexico

(2) Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER): Connecticut, Iowa, New Mexico, Utah, Hawaii, California (San Francisco Bay), Michigan (Detroit), Georgia (Atlanta), Washington (Seattle)

TIAEs: Tasas de Incidencia Ajustadas por Edad

Las tasas específicas de incidencia por edad reflejan las diferencias en la historia natural de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). En Corea, por ejemplo, la edad media de aparición de CH asociado a la infección por VHB es 55 años, 10 años menos que la edad de aparición de los casos de CH asociados al VHC.⁴

Distribución del cáncer hepático según el sexo

El coeficiente de correlación de la incidencia de CH estimado entre hombres y mujeres es extremadamente alto (0.953; $p < 0.001$),⁵ lo cual sugiere que los factores de riesgo asociados al CH son prácticamente idénticos en los dos sexos. La incidencia de CH es de 1 a 3.65 veces más alta en los hombres que en las mujeres (tabla 1); esta proporción suele ser mayor en los países de alto riesgo, sobre todo hacia los 40 a 50 años de edad. En los países de bajo riesgo, la proporción más alta se detecta posteriormente, alrededor de los 60 a 70 años.¹

Tabla 2. Número de casos fallecidos y tasas de Mortalidad del CH ajustadas por edad según sexo y área geográfica. Estimaciones para el año 2002. ²

Área Geográfica	HOMBRES			MUJERES		
	Nº	TMAEs	M / I ^c	Nº	TMAEs	M / I ^c
Total	416.882	14,9	0,94	181.439	5,7	0,98
Países desarrollados	71.153	8,0	0,94	38.083	3,0	1,00
Países no desarrollados	343.917	17,4	0,95	142.705	6,9	0,97
África						
Este de África	13.805	20,8	0,99	6.180	8,5	0,99
Centro de África	7.613	27,3	0,98	4.495	13,2	0,98
Norte de África	2.318	4,1	0,98	1.420	2,2	1,00
Sudáfrica	1.026	6,7	0,96	450	2,4	0,96
Oeste de África	10.454	15,1	0,99	4.093	5,5	0,98
Asia						
Este de Asia	272.778	34,0	0,92	104.715	12,3	0,92
Sudeste de Asia	33.504	17,2	0,94	11.552	5,4	0,95
Sur y Centro de Asia	13.840	2,5	0,96	7.935	1,4	1,00
Oeste de Asia	2.914	4,4	0,96	1.466	2,0	1,00
Europa						
Centro y Este de Europa	10.670	5,8	1,09	7.839	2,7	1,12
Norte de Europa	2.401	3,1	0,91	1.809	1,8	1,06
Sur de Europa	12.518	10,0	0,86	7.011	4,1	1,02
Oeste de Europa	10.546	6,9	1,11	4.692	2,2	1,29
América						
Caribe	1.499	8,5	1,04	1.049	5,2	1,16
América Central	2.975	6,7	1,37	3.420	6,7	1,37
América del Sur	7.845	5,8	1,57	7.519	4,6	1,64
América del Norte ^a	9.229	4,4	0,83	5.319	1,9	0,95
Australia y Nueva Zelanda	573	3,5	0,90	292	1,5	1,15
Islas del Pacífico ^b	379	12,0	0,95	190	4,9	0,96

^a Estados Unidos de América y Canadá; ^b Melanesia, Micronesia y Polinesia; ^c Razón Mortalidad CH/Incidencia CH. TMAEs: Tasas de Mortalidad Ajustadas por edad por 100.000 habitantes (población estándar mundial)

La interpretación biológica de estas diferencias no es del todo clara. Se investigaron algunas hipótesis, como la producción endógena de hormonas (andrógenos y estrógenos), así como diferencias en el consumo de alcohol y tabaco.⁶⁻⁸

Mortalidad por cáncer hepático

El patrón de la mortalidad por CH sigue un patrón similar al de la incidencia.² La razón de letalidad (mortalidad CH/incidencia CH) es de alrededor de 1, lo que sugiere que la mayoría de los casos no sobrevive más de un año. En Europa, en el período 1990-1999,⁹ y en los EE.UU., en el período 1995-2000,¹⁰ se determinó la supervivencia al CH a partir de los datos de registros poblacionales de cáncer. La supervivencia relativa a los 5 años fue de 6.5% y 8.3%, respectivamente. No se

hallaron diferencias significativas según el sexo, lo que sugiere que el estadio de la neoplasia era similar en el momento del diagnóstico. En los países no desarrollados el CH es inevitablemente mortal.

Tendencias en la incidencia y mortalidad por CH

Los criterios de codificación del CH y de las metástasis hepáticas variaron con el tiempo según se han introducido paulatinamente las nuevas revisiones de la Clasificación Internacional de Enfermedades (la octava: CIE-8 [1965],¹¹ la novena: CIE-9 [1975]¹² y la décima, de 1992, CIE-10¹³). Estas variaciones internacionales en la codificación de los tumores hepáticos (cáncer hepático primario, vías biliares intrahepáticas y metástasis hepáticas) dificultan la interpretación de las tendencias del CH.¹⁴ En el período 1978-92 se estimó la tendencia de la incidencia de CH en diversos países. En los hombres, se detectó un aumento la incidencia de CH en Oceanía, Europa central y América del Norte. Los mayores incrementos se hallaron en Australia, Francia, Italia y Canadá, con aumentos de 108%, 90%, 83% y 70%, respectivamente. En cambio, disminuyeron entre un 20% y un 30% en algunas zonas de Asia (China, Singapur, Shangai e India) y Europa (Suecia [-27%] y España [-23%]). Estos cambios fueron similares en la población femenina.¹⁵ Otros estudios que avalan estos resultados detectaron aumentos de la incidencia de CH en Japón,¹⁶ Francia,¹⁷ Reino Unido,¹⁸ y los EE.UU.^{19,20} El aumento de la incidencia del CH en los países desarrollados podría explicarse en parte por la mayor exposición al VHC en los últimos 50 años,²¹ en tanto que la disminución de la incidencia de CH en algunos países en vías de desarrollo podría obedecer a la menor exposición al VHB^{22,23} y a las aflatoxinas.²⁴ En los varones, en el período 1979-1998, la mortalidad por CH aumentó en los EE.UU., Japón, Australia, Francia e Italia, mientras que disminuyó en el Reino Unido. La tendencia en las mujeres fue similar. La mortalidad por colangiocarcinoma en los hombres aumentó en los EE.UU., Japón, Australia y el Reino Unido, y en las mujeres, en los EE.UU., Australia, Inglaterra y Gales.^{25,26}

Cáncer hepático en poblaciones de inmigrantes

La tabla 3 resume los datos de los registros de cáncer de los EE.UU. por grupos étnicos. Las tasas de incidencia de CH más bajas se hallaron en la raza blanca no hispana (TIAE: 3.2 a 4.8 en los varones y 1.3 a 1.6 en las mujeres). En los primeros, las tasas más altas se detectaron entre los indios americanos (12.0), hispanos (8.4 a 10.6), japoneses (5.5), filipinos (10.9), chinos (16.2), coreanos (20.7) y en la raza negra (2.7 a 8.8). Entre las mujeres, la incidencia del CH es 2 a 6 veces mayor en estos grupos que la observada en las mujeres blancas no hispanas.¹

Tabla 3. Tasas de incidencia ajustadas por edad del en los E.U.A. según grupos étnicos, 1993-97.¹

Área Geográfica	Blancos no Hispánicos	Blancos Hispánicos	Indios Americanos	Negros	Chinos	Japoneses	Filipinos	Coreanos
HOMBRES								
California								
Los Ángeles	3,9	10,6	-	6,5	16,2	5,5	10,9	20,7
S. Francisco	4,8	9,2	-	8,8	-	-	-	-
Nuevo Méjico	3,2	8,4	12,0	-	-	-	-	-
Connecticut	4,4	-	-	5,6	-	-	-	-
Georgia, Atlanta	3,6	-	-	4,2	-	-	-	-
Louisiana								
Región Central	3,9	-	-	2,7	-	-	-	-
Nueva Orleans	4,4	-	-	7,9	-	-	-	-
Michigan, Detroit	3,6	-	-	7,8	-	-	-	-
New Jersey	4,2	-	-	5,4	-	-	-	-
New York, State	4,6	-	-	7,1	-	-	-	-
MUJERES								
California								
Los Ángeles	1,6	3,8	-	2,0	5,0	4,3	2,4	10,4
S. Francisco	1,3	3,0	-	2,7	-	-	-	-
Nuevo Méjico	1,4	3,3	5,3	-	-	-	-	-
Connecticut	1,3	-	-	1,4	-	-	-	-
Georgia, Atlanta	1,3	-	-	2,3	-	-	-	-
Louisiana								
Región Central	1,3	-	-	1,2	-	-	-	-
Nueva Orleans	1,1	-	-	3,0	-	-	-	-
Michigan, Detroit	1,6	-	-	1,8	-	-	-	-
New Jersey	1,6	-	-	1,8	-	-	-	-
New York, State	1,8	-	-	2,5	-	-	-	-

Varios estudios epidemiológicos compararon las tasas de mortalidad por CH de los inmigrantes con las de la población de acogida (tabla 4). En los hombres inmigrantes se halló un riesgo mayor de morir por CH respecto de los de la población nativa (2.5 a 10.5 en los procedentes de Asia; 31.6 en los del oeste africano y 5 veces en los del Caribe). En las mujeres, debido al bajo número de casos de CH, los resultados no fueron consistentes, el exceso de mortalidad por CH osciló de 2 a 5.²⁷⁻³¹ Asimismo, estudios epidemiológicos basados en inmigrantes mostraron que el riesgo de CH disminuye entre sus descendientes y en los que residen por largos períodos de tiempo en el país de acogida,^{30,32,33} lo que sugiere que ciertos factores ambientales juegan un papel importante en la etiología del CH.

Tabla 4. Riesgos Relativos de CH en poblaciones inmigrantes respecto al país de acogida. ²⁷⁻³²

País de origen	País de acogida	RR hombres	RR mujeres	RR ambos sexos
China	E.U.A., Hawaii, Canadá, Australia	3,3 - 10,9	1,1 - 5,2	
Este y Sudeste de Asia ^{a,b}	Francia, Australia	1,3 - 2,5	1,6 - 3,3	8,9 - 10,0
Próximo Oriente ^c	Australia	2,5	0,3	-
África ^d y Caribe ^e	Reino Unido	1,1 - 31,6	1,8 - 5,4	-

^a Este de Asia: inmigrantes nacidos en China, Taiwán, Hong Kong, Japón y Corea, ^b Sudeste de Asia: Vietnam, Camboya, Laos, Myanmar, Indonesia, Malasia, Filipinas, Singapur, Tailandia; ^c Próximo Oriente: Siria, Líbano, Turquía, Egipto e Israel; ^d África: Sierra Leona, Ghana, Nigeria, Gambia, Kenia, Malawi, Tanzania, Uganda, Zambia; ^e Caribe: Barbados, Trinidad, Tobago, Indias del oeste, Belice, Guayana, otras comunidades del Caribe
RR= Riesgo Relativo

Factores de riesgo de cáncer hepático

La tabla 5 muestra la estimación de las fracciones atribuibles de los principales factores de riesgo asociados al CH en tres áreas geográficas.

Tabla 5. Factores de Riesgo del CH y estimaciones de las fracciones atribuibles. ^{3, 109}

Factores de Riesgo	Europa y E.U.A.		Japón		África y Asia	
	FA (%)	Rango (%)	FA (%)	Rango (%)	FA (%)	Rango (%)
Virus de la Hepatitis B	22	4-58	20	18-44	60	40-90
Virus de la Hepatitis C ^a	60	12-72	63	48-94	20	9-56
Alcohol	15-45	8-57	20	15-33	-	11-41
Tabaco	12	0-14	40	9-51	22 ^b	-
Anticonceptivos Orales	-	10-50 ^c	NE	-	8 ^d	-
Aflatoxinas	Exposición limitada		Exposición limitada		Exposición importante ^e	
Otros	< 5	-	-	-	< 5	-

FA %: Fracciones Atribuibles; ^a no incluye doble infección (VHB y VHC); ^b estimaciones para hombres de etnia negra y HBsAg-negativos; ^c restringido para casos de CH en mujeres; ^d restringido para casos de CH en mujeres de etnia negra; ^e riesgo atribuible no cuantificado; NE: no evaluado. **Nota:** las fracciones atribuibles no suman necesariamente 100% debido a las exposiciones múltiples y a las posibles interacciones entre los diversos factores de riesgo.

Virus de las hepatitis

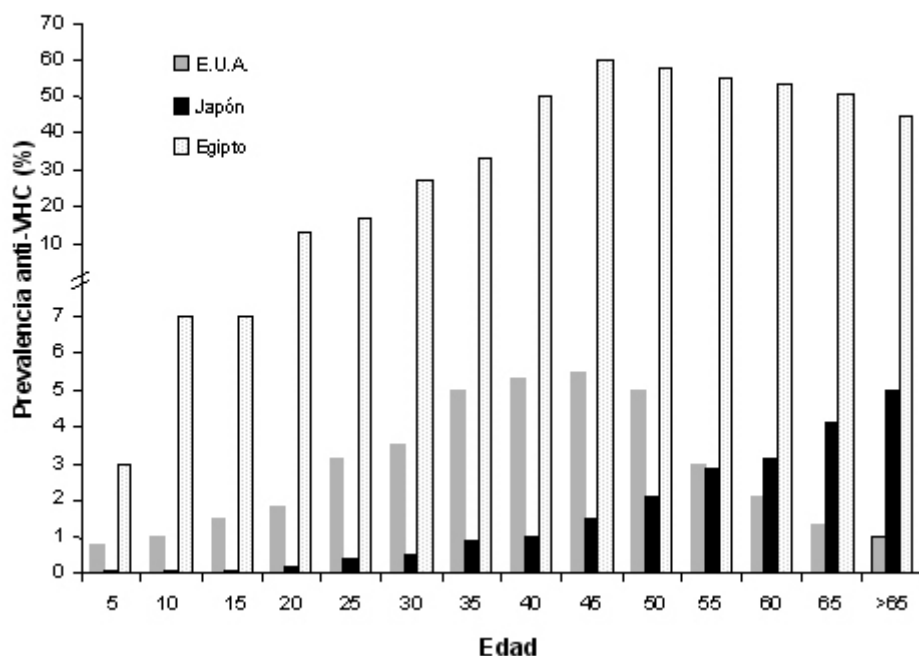
El papel de la infección crónica por VHB y por VHC en la etiología del CH está bien establecido. Se estima que entre el 75% y el 80% de los casos de CH están asociados a la infección crónica por

VHB (50%-55%) o por VHC (25%-30%).^{34,35}

El papel de la infección crónica por VHB en el CH está bien establecido. Estudios de cohorte realizados en diversos países entre portadores crónicos del VHB estimaron que el riesgo de CH varía de 5.6 a 10.3.³⁶⁻⁵¹ La edad de adquisición de la infección por el VHB es determinante en el riesgo de CH. En áreas de bajo riesgo, como los EE.UU. y Europa, los contactos sexuales y el uso de drogas por vía parenteral son las vías más frecuentes de transmisión del VHB durante la adolescencia y la vida adulta.⁵² En estos países, el consumo de alcohol y tabaco podría explicar la aparición de CH en los grupos de edad más avanzada. En áreas de alto riesgo, como China y Taiwán, donde se detecta el mayor riesgo de CH, la transmisión del VHB durante el parto y la infancia es frecuente. En estos países, hay una alta prevalencia de HBsAg y HBeAg entre las mujeres en edad reproductiva, lo que asegura la transmisión del VHB a sus descendientes, por lo tanto, el CH en personas jóvenes no es un evento raro.⁵² La edad de infección por VHB y la ingesta de aflatoxinas, exposición frecuente en países asiáticos y africanos, podrían explicar el mayor riesgo de CH detectado en estas áreas.⁵³

En la figura 3 se muestra la prevalencia de la infección por VHC (anti-VHC) en Japón, los EE.UU. y Egipto, por grupos de edad. En Japón, la incidencia y la mortalidad por CH aumentó desde principios de la década del '70, esta tendencia se asocia a la exposición al VHC. La prevalencia del VHC es menor en los grupos más jóvenes, lo que sugiere que la exposición al VHC fue importante hace unos 50 años.²¹ Está documentado que las transfusiones de sangre no debidamente cribadas, las campañas de vacunación contra la tuberculosis realizadas en condiciones no estériles y el uso de drogas por vía parenteral después de la Segunda Guerra Mundial fueron las vías de transmisión más importantes del VHC en Japón.^{54,55} En los EE.UU., el incremento de la incidencia y de la mortalidad por CH se interpreta por la exposición al VHC acaecida en el período 1960-1970 a partir de transfusiones de sangre contaminada y el uso de drogas por vía parenteral entre las generaciones jóvenes.²¹ La distribución del VHC en la población estadounidense sugiere que el número de casos de CH puede seguir incrementándose en el futuro.^{56,57} De todos modos, el cribado del VHC en los bancos de sangre a partir de 1990 y las recomendaciones de salud pública ligadas en parte a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) podrían reducir el número de casos de CH asociado al VHC en un futuro distante. En Egipto, la prevalencia del VHC es una de las más altas del mundo en todos los grupos etarios⁵⁸ y es atribuible a la campaña masiva contra la esquistosomiasis mediante inyecciones intramusculares e intravenosas en condiciones no estériles aplicadas en el período 1920-1970.⁵⁹

Figura 3. Prevalencia del anti-VHC según la edad en la población de tres países ¹⁰⁹



Con la introducción de técnicas de detección viral más avanzadas –como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)– los estudios epidemiológicos ofrecen estimaciones más precisas de la contribución del VHB y del VHC en la incidencia de CH. Un estudio europeo que utilizó esta técnica demostró que el 33% de los casos de CH negativos para el HBSAg eran positivos para el ADN del VHB, y el 7% de los casos de CH negativos para anticuerpos anti-VHC eran positivos para el ARN del VHC.^{60,61} Estos resultados fueron confirmados en otros estudios,⁶² lo que sugiere que en los países donde la infección por VHB es común, la presencia del ADN del VHB en los casos de CH negativos para el HBSAg podría ser mayor que la hallada en los países europeos.

Hasta el momento se han descrito ocho genotipos del VHB (A-H) con una distribución geográfica característica para cada uno y con diferencias en la respuesta al tratamiento antiviral, en la evolución de la enfermedad hepática y CH.⁶³⁻⁶⁵ De los ocho genotipos, el A predomina en los EE.UU., Africa, Europa y la India; el D lo hace en Europa y el cercano Oriente; los tipos B y C, en Asia; el F, en América Central y del Sur; el G predomina en Francia, Alemania y EE.UU., y el H, en América Central.^{65,66} Por otra parte, el genotipo 1b del VHC se detecta en el 50% de los casos de CH de Alemania y el Reino Unido y entre el 70% y el 90% de los de Italia, España y Japón.⁶⁰

Alcohol y tabaco

El abuso crónico del alcohol y la cirrosis hepática están reconocidos como causa de CH. Por el momento, no existe evidencia clara de si el alcohol actúa como un verdadero carcinógeno o como un cofactor ante la presencia de infección por el VHB o VHC. Diversos estudios epidemiológicos entre pacientes alcohólicos muestran una alta seroprevalencia de marcadores serológicos del VHB (16% a 70%) y del VHC (10% a 20%) respecto de la población general (5% y menos de 1%, respectivamente). Esta prevalencia es incluso mayor en pacientes alcohólicos diagnosticados de CH (27% a 81% para marcadores del VHB y 50% a 77% para los del VHC) y sugiere que hay interacción entre el alcohol y las infecciones víricas en la etiología del CH.⁶⁷ Estudios realizados en Italia y Grecia estimaron la fracción atribuible del consumo de alcohol ajustada por la infección por VHB, respectivamente, en 45% y 15%.^{68,69}

En los países desarrollados la fracción atribuible estimada para el consumo de tabaco en el CH es del 12%. Diversos estudios longitudinales y de casos y controles confirmaron la asociación entre

tabaco y el CH,^{47,70-73} e incluso algunos de ellos hallaron una relación sinérgica entre tabaquismo y la infección por VHB.⁷¹ Estudios realizados en China y Taiwán hallaron una asociación entre el consumo de tabaco y el CH, con una relación dosis-respuesta tanto en los pacientes infectados por el VHB como en los no infectados.^{74,75} Por otro lado, existe un número importante de estudios que no constataron esta asociación.^{40,50,76-78} La diferente metodología utilizada y la imposibilidad de poder ajustar por otros cofactores (alcohol, VHB y VHC) en muchos de estos estudios podrían explicar la incongruencia de los resultados. Actualmente, se considera que no se dispone de datos consistentes para afirmar que el tabaco es un factor causal de CH.⁷⁹

Aflatoxinas

El CH se relaciona con la exposición a las aflatoxinas en países tropicales donde es frecuente la infestación de los alimentos por hongos. Estudios que usaron aductos de aflatoxinas/albúmina, aflatoxina M1 y aductos de aflatoxina-N⁷-guanina en orina o mutaciones específicas del p53 (transversiones de G a T en el codón 249) indican que los individuos que son portadores crónicos del VHB y que están expuestos a las aflatoxinas en su dieta presentan el riesgo de progresión a CH más elevado que los que son portadores del VHB y no están expuestos a las aflatoxinas.^{80,81} Esta mutación, frecuente en las áreas geográficas con alta exposición a aflatoxinas, apoya la evidencia de su papel carcinógeno.⁸² No se ha hallado una interacción similar con la infección por el VHC y las aflatoxinas.⁸³

Hormonas

Se documentó una asociación entre los adenomas hepáticos, y ocasionalmente CH, en mujeres que habían usado anticonceptivos orales durante largos períodos.⁸⁴ Estudios de casos y controles realizados en países industrializados, con un número importante de mujeres que usaban anticonceptivos orales hallaron riesgos relativos entre 1.6 y 5.5 frente a aquellas que no los habían utilizado nunca, con una relación positiva con la duración del uso y el CH.^{85,86} En cambio, un estudio realizado en Sudáfrica entre mujeres de raza negra, donde la prevalencia del VHB es alta, no halló ninguna asociación entre los anticonceptivos y el CH.⁸⁷ Análisis de la tendencia de la mortalidad por CH en mujeres del Reino Unido, EE.UU., Japón y Suecia no apoyaron esta asociación.⁸⁸⁻⁹⁰ Se necesitan más estudios epidemiológicos para poder clarificar y cuantificar el papel de los anticonceptivos orales en el CH, y que ajusten por otros factores de riesgo como la infección por VHB y VHC.

Además de los anticonceptivos orales se estudiaron otros factores hormonales que podrían explicar la mayor susceptibilidad de presentar CH en los varones respecto de las mujeres. Un estudio multicéntrico de casos y controles evaluó el papel de ciertos factores reproductivos en el CH teniendo en cuenta la infección por VHB y el VHC. El riesgo de CH fue inversamente proporcional al número de embarazos y a la menopausia a una edad tardía. La terapia hormonal sustitutiva y la menarquia a edad temprana se asociaron con menor riesgo de CH. A excepción del último factor, el resto fue independiente de la infección por VHB.⁷ Asimismo, se ha postulado que los andrógenos podrían modular el riesgo de CH incrementándolo en los hombres.⁶

Factores emergentes

Otros factores que quizá modulan el impacto de la infección por VHB y VHC en el CH son dietéticos,⁹¹⁻⁹⁴ químicos (por ejemplo el arsénico),⁹⁵ condiciones hereditarias (hemocromatosis, enfermedad de Wilson)⁹⁶ y nutricionales.⁹⁷ De interés reciente son la asociación con la diabetes⁹⁸⁻¹⁰⁰ y la obesidad.^{101,102}

Prevención del cáncer hepático

El CH es el primer tumor que puede prevenirse con la administración de una vacuna. La vacuna contra la hepatitis B está disponible desde finales de los años '80 y administrada correctamente ofrece protección en el 95% de los casos.^{103,104} Esta vacuna reduce la incidencia de hepatitis aguda, la prevalencia de portadores del HBsAg y la incidencia del CH.^{22,23,105} La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la aplicación de la vacuna contra la hepatitis B desde 1991.

En 2004, 150 (78%) de los 192 países miembros de la OMS la han implementado, aunque es notable la ausencia en países de alto riesgo como los del África subsahariana.¹⁰⁴ El costo de la vacuna y las dificultades en conseguir una buena cobertura son los principales determinantes de su lenta introducción en los países más pobres.

Por el momento, para el VHC no existe vacuna. La prevención se basa en el cribado del VHC en la sangre y sus derivados, así como en la implementación de programas de educación en las poblaciones de alto riesgo.¹⁰⁶

En los países industrializados la mayoría de los casos de infección por el VHB y el VHC tienen lugar en la edad adulta. La asociación entre las hepatitis agudas y las exposiciones yatrogénicas, comportamientos sexuales de alto riesgo y el uso de drogas por vía parenteral sugiere que los programas de vacunación contra la hepatitis B deben acompañarse de medidas preventivas.^{107,108}

La entrada inminente de inmigrantes procedentes de países de alto riesgo puede cambiar los patrones epidemiológicos de la infección por VHB, por lo que es necesario considerar la introducción de programas de vacunación en estas poblaciones.¹⁰⁹

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents. Vol. VIII. IARC Scientific Publications N° 155. International Agency for Research on Cancer & International Association of Cancer Registries. Lyon, 2002.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase 2.0 (versión 5). Lyon, 2004.
3. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Clèries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S5-S16.
4. Lee HS, Han ChJ, Kim ChY. Predominant etiologic association of hepatitis C virus with hepatocellular carcinoma compared with hepatitis B virus in elderly patients in a hepatitis B-endemic area. *Cancer* 1993; 72:2564-7.
5. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Seminars Liver Dis* 1999; 19(3):271-85.
6. Yu MW, Yang YC, Yang SY y col. Hormonal markers and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study among men. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(21):1644-51.
7. Yu MW, Chang HC, Chang SC y col. Role of reproductive factors in hepatocellular carcinoma: impact on hepatitis B-and C-related risk. *Hepatology* 2003; 38(6):1393-1400.
8. Donato F, Tagger A, Gelatti U y col. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155(4):323-31.
9. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A y col. EURO-CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003; 14(Suppl 5):128-49.
10. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL y col. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002. Bethesda, 2005.
11. International Classification of Diseases, adapted for use in the United States. 8th revision 1967. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service Publication. Washington, 1693.
12. International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification. Department of Health and Human Services. Washington, 1979.
13. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th Revision. WHO. Geneva, 1992.
14. Hoel DG, Ron E, Carter R, Mabuchi K. Influence of death certificate errors on cancer mortality Trends. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1063-8.
15. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni jr JF. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001; 94:290-6.
16. Okuda K, Fujimoto I, Hanai A, Urano Y. Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Res* 1987; 47:4967-72.
17. Benhamiche AM, Faivre C, Minello A y col. Time trends and age-period-cohort effects on the incidence of primary liver cancer in a well-defined french population: 1976-1995. *J Hepatol* 1998; 29:802-6.
18. Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979-94. *Lancet* 1997; 350:1142-3.
19. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340:745-50.
20. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003; 139(10):817-23.
21. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000; 20:1-16.
22. Chang MH, Chen CJ, Lai MS y col. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997; 336:1855-1907.
23. Lee MS, Kim DW, Lee HS y col. 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.

24. Yu SZ, Chen G, Zhi XL y col. Primary liver cancer: natural toxins and prevention in China. *J Toxicol Sci* 1998; 23 (suppl):143-7.
25. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliott P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol* 2002; 37(6):806-13.
26. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001; 33:1353-7.
27. Hanley AJ, Choi BC, Holowaty EJ. Cancer mortality among Chinese migrants: a review. *Int J Epidemiol* 1995; 24:255-65.
28. Fang J, Madhavan S, Alderman MH. Cancer mortality of Chinese in New York City 1988-1992. *Int J Epidemiol* 1996; 25:907-12.
29. Bouchardy C, Parkin DM, Khlal M. Cancer mortality among Chinese and South-East Asian migrants in France. *Int J Cancer* 1994; 58:638-43.
30. McCredie M, Williams S, Coates M. Cancer mortality in East and Southeast Asian migrants to New South Wales, Australia, 1975-1995. *Br J Cancer* 1999; 79:1277-82.
31. 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.
32. Khlal M, Bouchardy C, Parkin DM. Cancer mortality among near eastern migrants in Australia. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1993; 41:208-17.
33. Rosenblatt KA, Weiss NS, Schwartz SM. Liver cancer in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control* 1996; 7:345-50.
34. IARC Monographs of the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol. 59. Hepatitis viruses. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 1994.
35. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118(12):3030-44.
36. Prince AM, Alcabes P. The risk of development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carrier in New York. A preliminary estimate using death-records matching. *Hepatology* 1982; 2:15-20.
37. Dodd RY, Nath N. Increased risk for lethal forms of liver disease among HBsAg-positive blood donors in the United States. *J Virol Methods* 1987; 17:81-94.
38. Crook PD, Jones ME, Hall AJ. Mortality of hepatitis B surface antigen-positive blood donors in England and Wales. *Int J Epidemiol* 2003; 32:118-24.
39. Hall AJ, Winter PD, Wright R. Mortality of hepatitis B positive blood donors in England and Wales. *Lancet* 1985; 1(8420):91-3.
40. Oshima A, Tsukuma H, Hiyama T, Fujimoto I, Yamamoto H, Tanaka M. Follow-up study of HBsAg-positive blood donors with special reference to effect of drinking and smoking on development of liver cancer. *Int J Cancer* 1984; 34:775-9.
41. Sakuma K, Saitoh N, Kasai M y col. Relative risks of death due to liver disease among Japanese male adults having various statuses for hepatitis B s and e antigen/antibody in serum: a prospective study. *Hepatology* 1988; 8(6):1642-6.
42. Iijima T, Saitoh N, Nobutomo K, Nambu M, Sakuma K. A prospective cohort study of hepatitis B surface antigen carriers in a working population. *Gann* 1984; 75:571-3.
43. Tokudome S, Ikeda M, Matsushita K, Maeda Y, Yoshinari M. Hepatocellular carcinoma among female Japanese hepatitis B virus carriers. *Hepatogastroenterology* 1987; 34: 246-8.
44. Tokudome S, Ikeda M, Matsushita K, Maeda Y, Yoshinari M. Hepatocellular Carcinoma among HBsAg positive blood donors in Fukuoka, Japan. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 2:235-9.
45. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien SC. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: A prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2(8256):1129-33.
46. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61:1942-56.
47. Yang HI, Lu SN, Liaw YF y col. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347(3):168-74.
48. Tu JT, Gao RN, Zhang DH, Gu BC. Hepatitis B virus and primary liver cancer on Chongming Island, People's Republic of China. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 69:213-5.
49. Yeh FS, Yu MC, Mo ChCh, Luo S, Tong MJ, Henderson BE. Hepatitis B virus, aflatoxins, and hepatocellular carcinoma in Southern Guangxi, China. *Cancer Res* 1989; 49:2506-9.
50. Ross RK, Yuan JM, Yu MW y col. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1992; 339:943-6.
51. Ribes J, Cleries R, Rubio A y col. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer* 2006; 119(3):687-94.
52. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23(1):39-46.
53. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 127(5 Suppl 2):72-8.
54. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002; 62(suppl 1):8-17.
55. Okuda K. Chap. 4: Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. En: *Liver Cancer*. Okuda K, Tabor E (eds.). p: 39-50. Churchill Livingstone. New York, 1997.
56. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004; 127(5):1372-80.
57. El-Serag HB, Mason AC. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med* 2000; 160:3227-30.
58. Abdel-Aziz F, Habib M, Mohamed MK y col. Hepatitis C virus (HCV) infection in a community in the Nile Delta: population description and HCV prevalence. *Hepatology* 2000; 32(1):111-5.
59. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT y col. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000; 355:887-91.
60. Brechot C, Jaffredo F, Lagorce D y col. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: results of a European concerted action. *J Hepatol* 1998; 29(2):173-83.

61. Bréchet C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Bréchet P. Persistent Hepatitis B virus infection in subjects without Hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology* 2001; 34:194-203.
62. Hsia CC, Scudamore CH, di Bisceglie AM, Tabor E. Molecular and serological aspects of HBsAg-negative hepatitis B virus infections in North America. *J Med Virol* 2003; 70(1):20-6.
63. Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol* 2005; 43(3):411-17.
64. Kao JH, Chen DS. HBV genotypes and outcome of HBV infection. *Hepatology* 2005; 41(1):216.
65. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ y col. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(4):265-72.
66. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH y col. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology* 2003; 125(2):444-51.
67. Bisceglie AM, Carithers RL, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 28:1161-5.
68. Donato F, Tagger A, Chiesa R y col. Hepatitis B and C virus infections, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. *Hepatology* 1997; 26(3):579-84.
69. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E y col. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2000; 85(4):498-502.
70. Tzonou A, Trichopoulos D, Kaklamani E y col. Epidemiologic assessment of interactions of hepatitis-C virus with seromarkers of hepatitis-B and -D viruses, cirrhosis and tobacco smoking in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1991; 49:377-80.
71. Chen ChJ, Liang KY, Chang AS y col. Effects of hepatitis B virus, alcohol drinking, cigarette smoking and familial tendency on hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990; 13:398-406.
72. Hirayama T. A large-scale cohort study on risk factors for primary liver cancer, with special reference to the role of cigarette smoking. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23(suppl):114-7.
73. Yu MW, Hsu FCh, Sheen IS y col. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997; 45(11):1039-47.
74. Wang LY, You SL, Lu SN y col. Risk of hepatocellular carcinoma and habits of alcohol drinking, betel quid chewing and cigarette smoking: a cohort of 2416 HBsAg-seropositive and 9421 HBsAg-seronegative male residents in Taiwan. *Cancer Causes Control* 2003; 14(3):241-50.
75. Chen ZM, Liu BQ, Boreham J, Wu YP, Chen JS, Peto R. Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs. 17,000 cirrhosis deaths. *Int J Cancer* 2003; 107(1):106-12.
76. 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 Med Virol* 1994; 43:276-80.
77. Mori M, Hara M, Wada I, Yamamoto K, Honda M, Naramoto J. 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.
78. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S y col. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328:1797-1801.
79. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 83. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Press, Lyon, 2003.
80. Sun Z, Lu P, Gail MH y col. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male Hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. *Hepatology* 1999; 30:379-83.
81. Kew MC. Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver Int* 2003; 3(6):405-9.
82. Qian GS, Ross RK, Yu MC y col. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(1):3-10.
83. Ming L, Thorgerisson SS, Gail MH y col. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China. *Hepatology* 2002; 36(5):1214-20.
84. Yu MW, Tong MJ, Govindarajan S, Henderson BE. Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the non-asians of Los Angeles county, California. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1820-6.
85. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Parazzini F. Oral contraceptives and cancer. *Drug Safety* 1996; 14:260-72.
86. The Collaborative MILTS Project Team. Oral contraceptives and liver cancer. Results of the Multicentre International Liver Tumor Study (MILTS). *Contraception* 1997; 56(5):275-84.
87. 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.
88. 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.
89. Waetjen LE, Grimes DA. Oral contraceptives and primary liver cancer: temporal trends in three countries. *Obstet Gynecol* 1996; 88:945-9.
90. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 1999; 18:96-100.
91. Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A y col. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. *Br J Cancer* 2005; 93(5):607-10.
92. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M y col. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol* 2005; 42(4):528-34.
93. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(4):293-300.
94. Sharp GB, Lagarde F, Mizuno T y col. Relationship of hepatocellular carcinoma to soya food consumption: a cohort-based, case-control study in Japan. *Int J Cancer* 2005; 115(2):290-5.
95. Casanovas-Taltavull T, Ribes J, Berrozpe A y col. Patient with hepatocellular carcinoma related to prior acute arsenic

- intoxication and occult HBV: epidemiological, clinical and therapeutic results after 14 years of follow-up. World J Gastroenterol 2006; 12(12):1972-4.
96. Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 127(5 Suppl 2):79-86.
97. Yu MW, Hsieh HH, Pan WH, Yang CS, Chen Ch J. Vegetable consumption, serum retinol level, and risk of hepatocellular carcinoma. Cancer Res 1995; 55:1301-5.
98. 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(8):2462-7.
99. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. Gut 2005; 54(4):533-9.
100. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. Hepatology 2002; 36(5):1206-13.
101. Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, Al Osaimi AM. Obesity and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 127(5 Suppl 2):97-103.
102. Gonzalez L, Blanc JF, Cunha A y col. Obesity as a risk factor for hepatocellular carcinoma in a noncirrhotic patient. Semin Liver Dis 2004; 24(4):415-9.
103. Montesano R. Hepatitis B immunization and hepatocellular carcinoma: The Gambia Hepatitis Intervention Study. J Med Virol 2002; 67(3):444-6.
104. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus Infection: Epidemiology and Vaccination. Epidemiol Rev 2006 (en prensa).
105. Hsu HM, Chen DS, Chuang CH y col. Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. JAMA 1988; 260:2231-5.
106. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board. J Viral Hepat 1999; 6(1):35-47.
107. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. J Hepatol 2003; 39:64-9.
108. Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T y col. Transmission of hepatitis C in an isolated area in Japan: community-acquired infection. The South Kiso Hepatitis Study Group. Gastroenterology 1994; 106:1596-1602.
109. Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis 2005; 9(2):191-211.

● ACTUALIZACION SOBRE EL DIAGNOSTICO DE TUMORES CARCINOIDES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Columnista Experto de SIIC

Dr. Dimitrios Dimitrouloulos

MD, PhD, Atenas, Grecia

Antecedentes

El carcinoide o argentafinoma es miembro de una familia especial de tumores conocida como familia de tumores neuroendocrinos o APUD (*amine precursor uptake and decarboxilation*: captación y descarboxilación de precursores de aminas); se origina de casi todos los órganos y sistemas derivados del tracto gastrointestinal (GI) y representa aproximadamente la mitad de todos los tumores endocrinos GI.¹

Los tumores carcinoides del tracto GI atrajeron la atención de la comunidad médica desde su primera identificación a fines del siglo XIX. El término "carcinoide" (similar a un carcinoma) fue introducido en el vocabulario médico en 1907 por Oberndorfer para describir un tipo de tumores que él creía que se comportaban en forma más indolente que los adenocarcinomas.² En 1914, Gosset y Masson establecieron que los carcinoides deberían ser considerados como tumores endocrinos, y en 1963, Williams y Sandler propusieron una clasificación de acuerdo con su sitio de origen embriológico como carcinoides del intestino anterior (tracto respiratorio, páncreas, sistema biliar, tracto GI superior), carcinoides del intestino medio (intestino delgado, apéndice, ciego y colon proximal) y carcinoides del intestino posterior (colon distal y recto).^{3,4} La incidencia de tumores carcinoides varía con el sexo, la edad y la raza.⁵⁻⁷ La incidencia global se estima entre 0.7 y 2 casos por 100 000 personas en EE.UU., Europa y Japón, pero en las autopsias la frecuencia tiende a ser más elevada.⁵⁻⁹

Este artículo ofrece una actualización relevante del diagnóstico clínico y de laboratorio de los tumores carcinoides GI y resume brevemente sus características principales.

Genética

El sustrato genético de la tumorigénesis de los carcinoides aún no se comprende por completo. Los tumores neuroendocrinos GI pueden asociarse con varios síndromes genéticos como el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN 1), la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y el síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) y un gran número de mutaciones hereditarias y familiares de p53, K-ras-2, MEN 1, bcl-2, C-raf-1, n-myc y c-jun, relación bcl-2/bax anormal y ploidía ADN han sido correlacionadas con factores pronósticos de los tumores citados más arriba.¹⁰⁻¹⁶

Las aberraciones en estos genes –que en células normales cumplen un papel importante en la supresión tumoral– pueden conducir a la aparición de diversas neoplasias, incluso tumores carcinoides.

p53: La proteína p53 está codificada en el cromosoma 17. Aunque su gen natural tiene una corta vida media, la gran mayoría de los tipos mutantes presentan una vida media más larga y por esta razón pueden ser detectados con facilidad, principalmente en los tumores carcinoides pulmonares.^{17,18}

Bcl-2: En un estudio, bcl-2 ha sido implicado como oncogén activo en las fases tempranas del proceso carcinogénico en los carcinoides gástricos.¹⁹

MEN 1: Menos del 10% de los pacientes con el síndrome MEN 1 tienen tumores carcinoides.²⁰ Por otro lado, 44% a 78% de los pacientes con tumores carcinoides espontáneos presentan pérdida del estado heterocigota en el cromosoma 11 (11q13), donde se localiza el gen MEN 1.^{20,21}

Aproximadamente 30% de los individuos con MEN 1 presentan carcinoides gástricos y se produce pérdida del estado heterocigota en la ubicación 11q13 en 75% de los carcinoides del síndrome de Zollinger-Ellison de MEN 1 y en 41% de los gastrinomas de MEN 1.²³ La pérdida del estado heterocigota en varias localizaciones distalmente a 11q13 y alteraciones en otros cromosomas (4q, 4p, 5, 9p, 16q, 17q, 18q, 18p, 19q, 19p, 20q) ha sido implicada en la aparición de tumores carcinoides del intestino medio.²⁴⁻²⁷ Finalmente, las alteraciones del cromosoma 11 pueden desempeñar un papel importante en la aparición de carcinoides del intestino anterior.²⁷

NF1: Las mutaciones del gen NF1 se observaron en un pequeño número de pacientes con tumores carcinoides duodenales ubicados en la ampolla de Vater.²⁸⁻³⁰

Biología molecular

La activación del sistema del factor de crecimiento similar insulina (IGF1)-receptor IGF1 es un evento crítico en los procesos de transformación y tumorigénesis de los carcinoides GI. Se describieron 2 transcritos ARNm IGF1 empalmados en forma alternativa que difieren en la secuencia codificante en sólo 3 nucleótidos. La evaluación de la expresión alternativa de estas isoformas demostró una expresión significativamente superior de ambos transcritos en las células tumorales de los carcinoides GI.³¹ Además, se ha propuesto el bloqueo de la señalización IGF1 mediante la inducción de la vía raf-1/MEK1 como posible blanco terapéutico en estas neoplasias malignas del tracto GI.³² También se demostró la presencia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), del factor de crecimiento transformante a y b (TGF-a y TGF-b) y del receptor del factor de crecimiento epidérmico (PDGF) en carcinoides GI y en algunos casos de metástasis.³³⁻³⁷

Recientes estudios sugieren la sobreexpresión de varias proteínas, como CDX2, NAP1L1, MAGE-D2, MTA1, TPH, VMAT1, que podrían constituir potenciales marcadores para el diagnóstico y diagnóstico diferencial de estas neoplasias.³⁸⁻⁴⁰

Finalmente, la manipulación de la vía de transducción de la señal Notch 1 en células carcinoides humanas podría ser útil para ampliar los blancos terapéuticos (y paliativos) de los pacientes con carcinoides.⁴¹

Estadificación clinicopatológica

Debido a que el término “carcinoides” ya no resulta adecuado para cubrir el espectro morfológico y biológico completo de neoplasias del sistema celular neuroendocrino diseminado, la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso para estos tumores la denominación general de “tumor neuroendocrino” y “carcinoma neuroendocrino”.

Tumores neuroendocrinos del intestino anterior

De acuerdo con las recomendaciones de la *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS), los tumores neuroendocrinos gástricos se clasifican en tumores bien diferenciados (la gran mayoría) y poco diferenciados.^{44,45}

Se identificaron 3 subtipos de carcinoides gástricos bien diferenciados, denominados carcinoides símil células enterocromafines (ECL) o ECLomas (tipos I, II y III).

Tumores neuroendocrinos del intestino medio

De acuerdo con las indicaciones de la OMS, los tumores del duodeno y del yeyuno superior se clasifican juntos.⁴⁶ Predominan los tumores bien diferenciados (carcinoides). La mayoría de ellos están compuestos principalmente por células productoras de gastrina, somatostatina o serotonina. Pueden ser benignos o de conducta incierta (grupo 1 OMS), o de bajo grado de malignidad (grupo 2 OMS). Los carcinomas poco diferenciados (grupo 3 OMS) son infrecuentes y muy malignos. Los tumores carcinoides del yeyuno distal e íleon son principalmente tumores de células enterocromafines que contienen serotonina.

Clinicopatológicamente se clasifican en:

- tumores endocrinos bien diferenciados (carcinoides),
- tumores de conducta incierta,
- carcinomas endocrinos bien diferenciados (carcinoides malignos),
- carcinomas endocrinos poco diferenciados,
- carcinomas mixtos exocrino-endocrinos de moderado a alto grado de malignidad.

Por otra parte, los tumores endocrinos del apéndice se clasifican en:

- tumores endocrinos bien diferenciados (carcinoides),
- carcinomas endocrinos bien diferenciados (carcinoides malignos),
- carcinomas mixtos exocrinos-endocrinos,
- carcinoides de células caliciformes de bajo grado de malignidad.

Tumores neuroendocrinos del intestino posterior

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS y de la ENETS, la estadificación clinicopatológica y la clasificación de los carcinoides del intestino posterior es la siguiente:^{44,46}

- tumores endocrinos bien diferenciados (carcinoides),
- carcinomas endocrinos bien diferenciados (carcinoides malignos),
- carcinomas endocrinos poco diferenciados (carcinomas de células pequeñas).

Diagnóstico clínico

Los tumores carcinoides son neoplasias de crecimiento lento, en muchos casos clínicamente silentes durante años y suelen detectarse cuando se produjeron metástasis y se presenta el síndrome típico.

Suelen presentarse con manifestaciones clínicas vagas y se requiere un gran número de procedimientos de estudio antes de establecer el diagnóstico.

Aunque el diagnóstico clínico se basa en los síntomas, es necesario obtener la confirmación bioquímica.⁴⁷ Por otra parte, debe determinarse la localización topográfica de la lesión primaria y de las metástasis para elegir la estrategia terapéutica. Finalmente, debe tenerse cuidado de considerar aspectos específicos de los carcinoides, como multicentricidad, neoplasias asociadas, manifestaciones peritoneales y cardíacas y fibrosis y asociación con síndrome MEN o historia familiar.⁴⁸

Marcadores bioquímicos

Acido 5-hidroxiindolacético urinario (5-HIAA): Entre los marcadores de laboratorio, el más ampliamente disponible es el 5-HIAA en orina de 24 horas. Sus niveles pueden aumentar por ciertos alimentos ricos en serotonina (tomate, kiwi, frutas secas, ananá, berenjena, ciruela, etc.) y varias drogas (acetaminofeno, cumarina, reserpina, nicotina, cafeína, melfalán, paracetamol,

fenacetina, fenobarbital), por lo que durante la recolección de la muestra unos y otras deben ser evitados. No obstante, su especificidad es aproximadamente del 88%.^{49,50} Por otra parte, el etanol, la aspirina, los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y la ranitidina pueden disminuir falsamente sus niveles.

El 5-HIAA es un marcador tumoral sensible para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con síndrome carcinoide y debe ser determinado en orina de 24 horas en 2 ocasiones.⁴⁴

Tres de cada cuatro pacientes con carcinoides del intestino medio excretan 5-HIAA urinario, como lo hacen aproximadamente un tercio de los pacientes con carcinoides del intestino anterior. Los pacientes con carcinoides del intestino posterior no excretan esta sustancia. Hace unos años se describió un análisis para determinar 5-HIAA sérico, que presentaba similar especificidad, sensibilidad y potencial diagnóstico que el examen urinario.⁵¹

Cromograninas: La familia de cromograninas (Cg) comprende al menos 3 glicoproteínas ácidas hidrosolubles diferentes (CgA, CgB, CgC) almacenadas en las vesículas granulares de las células endocrinas y neuroendocrinas. Los niveles plasmáticos elevados de Cg son cada vez más reconocidos como marcadores útiles en los tumores neuroendocrinos GI, incluyendo los carcinoides.^{52,53}

Si bien se comunicó una sensibilidad del 100% para CgA, 86% para CgB y sólo 5% para CgC, las concentraciones elevadas de CgA no siempre son específicas para los tumores neuroendocrinos, ya que varias enfermedades malignas (adenocarcinoma prostático) y benignas (deterioro renal, insuficiencia hepática, gastritis atrófica, enfermedades intestinales inflamatorias, etc.) pueden asociarse con niveles plasmáticos elevados de CgA.⁵⁴⁻⁵⁷

La concentración de CgA se correlaciona en muchos casos con la carga tumoral. Se observaron niveles elevados de CgA en pacientes con carcinoides del intestino medio y con enfermedad hepática metastásica.⁵⁸

Para los carcinoides del intestino posterior y anterior, la CgA parece ser un marcador más temprano y sensible que el 5-HIAA.^{54,59-61}

Existen numerosos equipos para la determinación de CgA. Strisber y col. compararon tres de éstos e informaron sensibilidad y especificidad satisfactorias pero no similares.⁶²

Recientemente se desarrolló una nueva metodología QRT-PCR para la detección de CgA, con una sensibilidad 200 veces mayor que la de los métodos inmunohistoquímicos.⁶³

Otros marcadores: Se describieron otros marcadores bioquímicos, como bradiquinina, sustancia P, neurotensina, gonadotropina coriónica humana (HCG), neuropéptido K y neuropéptido PP. No obstante, la especificidad de estos marcadores o su valor predictivo fue inferior al de la CgA o el 5-HIAA.²⁷

En la gran mayoría de pacientes con tumores carcinoides del intestino medio se identificaron niveles elevados de neuroquinina A (NKA).⁶⁴

Los tumores positivos para fosfatasa ácida específica para próstata pueden asociarse con elevación de los niveles de la fosfatasa ácida sérica.⁶⁵ También pueden estar aumentados los niveles de HCG-beta.⁶⁵

La deficiencia bioquímica de niacina parece ser más prevalente en pacientes con síndrome carcinoide recientemente diagnosticados, en comparación con los controles.⁶⁶

Métodos por imágenes radiográficas y nucleares

La radiología y los métodos por imágenes nucleares cumplen un importante papel en el diagnóstico y tratamiento de los tumores carcinoides. Por otro lado, las imágenes extensas son importantes para la estadificación.

Octreoscan: El centellograma para receptores de somatostatina con el análogo de somatostatina marcado con ¹¹¹I (DTPA-d-Phe-10-[octreotide]) –octreoscan– es un método muy sensible para la demostración de los tumores positivos para receptores de somatostatina y sus metástasis.^{67,68}

Este análogo comparte el perfil de unión a receptores de octreotide, lo que lo hace un radiofármaco ideal para detectar tumores positivos para somatostatina 2 y 5.⁶⁹

Los carcinoides GI expresan numerosos subtipos de receptores para somatostatina, pero en la gran mayoría de estos tumores predomina el receptor 2 para somatostatina.⁷⁰ Por tanto, el octreoscan

es un método efectivo para detectar lesiones inaparentes mediante técnicas de diagnóstico por imágenes radiológicas, con una sensibilidad global de 80% a 90%.^{67,71}

La aplicación intraoperatoria de este método se encuentra en investigación. Si bien parece ser, en teoría, superior al centellograma externo para receptores de somatostatina, existen varias limitaciones prácticas y técnicas para su uso.⁷² Puede emplearse [¹¹¹In-DOTA⁰]lanreotide además de ¹¹¹In-pentetreotide.⁷³

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) demostró mejorar la precisión del centellograma para receptores de somatostatina en tumores carcinoides abdominales. La SPECT con ¹¹¹In-pentetreotide parece ser más sensible que el centellograma planar, ya que aumenta el número de localizaciones tumorales visibles con hallazgos positivos, por lo que cumple un importante papel en el mapeo de la diseminación tumoral, así como en las decisiones terapéuticas.⁷⁴⁻⁷⁷ Por lo tanto, el empleo de imágenes por SPECT se recomienda en: 1) pacientes con síndromes clínicos funcionantes específicos o con un tumor carcinóide conocido e imágenes planares normales, 2) cuando las imágenes planares son anormales sólo en el tumor primario, 3) para confirmar la ausencia de otras metástasis en pacientes con metástasis hepáticas conocidas, 4) para mejorar la detección de lesiones con baja densidad de receptores e imágenes planares inciertas y 5) para determinar con exactitud la localización anatómica de algunas lesiones.⁷⁸

Otras técnicas nucleares centellográficas: Se ha utilizado la detección con radiomarcación con ¹²³I-meta-iodobenzilguanidina (MIBG) y ¹³¹I-MIBG sola o en combinación con tomografía computada (69, 79). La ¹²³I-MIBG tiene una sensibilidad global entre 55% y 70% y una especificidad de 95% y es menos sensible que el octreoscan para la detección de tumores primarios. Además, su papel es limitado en pacientes en tratamiento con octreotide de acción prolongada en quienes las imágenes pueden alterarse por ocupación de los receptores para somatostatina tumorales con el análogo.^{27,69,80}

El centellograma óseo con ^{99m}TcMDP fue empleado para identificar metástasis óseas de tumores neuroendocrinos. Aunque las tasas de detección fueron similares que las obtenidas con octreoscan, la combinación de ambos métodos no es superior a la centellografía con ¹¹¹In-pentetreotide.^{27,81}

Tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN): La realización de TC o RMN con contraste del abdomen superior e inferior en pacientes con carcinoides GI permite la localización más precisa de los depósitos tumorales. Aunque la TC y la RMN proveen información importante respecto de la localización de los sitios de metástasis de tumores carcinoides GI, sus tasas de detección y de sensibilidad son inferiores a las del octreoscan (80% frente a 89% y 80% frente a 84%, respectivamente).⁸² La combinación de los métodos mencionados con centellograma con ¹¹¹In-pentetreotide permite mayor precisión para la detección de metástasis hepáticas y ganglionares que cada método por separado en pacientes con tumores carcinoides GI.^{67,77}

Tomografía por emisión de positrones (PET): Si bien la experiencia con el empleo de PET en pacientes con tumores neuroendocrinos GI es limitada, varios estudios, en general pequeños, no mostraron superioridad del método en comparación con octreoscan, TC o RMN.⁸²⁻⁸⁴

Recientemente, Orlefors y col. informaron tasas de detección del 95% y superioridad del PET con (11)C-5 hidroxitriptofano en comparación con TC y centellograma para receptores de somatostatina en pacientes con tumores neuroendocrinos.⁸⁵

El [68Ga]-DOTATOC parece ser un marcador promisorio para PET para visualizar tumores neuroendocrinos y sus metástasis, según un estudio piloto de 4 pacientes. Parece ser superior que el [¹¹¹In]-DTPAOC, especialmente para detectar tumores pequeños o tumores que presentan una baja densidad de receptores para somatostatina.⁸⁶

Al comparar varias técnicas de diagnóstico por imágenes (PET, TC, RMN, PET/TC, PET/RMN) para evaluar la extensión del compromiso metastásico en pacientes con tumores carcinoides GI, Seeman y col. informaron superioridad de la PET para la detección de ganglios linfáticos y metástasis óseas y superioridad de la RMN para la detección de metástasis hepáticas.

Por otro lado, la combinación PET/RMN fue descrita como una modalidad diagnóstica promisoriosa debido a falta de exposición a radiación y a la elevada resolución para tejidos blandos.⁸⁷

Procedimientos endoscópicos

Gastroscopia y colonoscopia: Las endoscopias GI alta y baja son, en la mayoría de los casos, los procedimientos diagnósticos iniciales para la detección de carcinoides GI. La gastroscopia con múltiples biopsias de tejido tumoral y no tumoral es esencial para el diagnóstico y localización de carcinoides del tracto GI superior para distinguir los diferentes tipos de tumores gástricos y para excluir la infección por *Helicobacter pylori*. Aunque los tumores carcinoides raramente se originan del tracto GI superior y suelen hallarse accidentalmente mediante estudios endoscópicos, su tamaño puede indicar una enfermedad más grave y peor pronóstico.⁸⁸

En caso de un carcinoide del intestino medio de primario desconocido, la colonoscopia permite identificar la localización primaria en el íleon distal, en la válvula ileocecal o en el colon derecho. La gran mayoría de las lesiones en el recto serán diagnosticadas también por vía endoscópica. Muchas lesiones se presentan como pólipos y se arriba al diagnóstico luego de los estudios histológicos. La evaluación endoscópica completa es útil para excluir enfermedad colónica concomitante como parte de la estadificación y la posibilidad de carcinoma sincrónico. Las características endoscópicas de los tumores carcinoides de recto fueron bien caracterizadas varios años atrás.⁸⁸ La depresión central de la mucosa o la ulceración sugieren elevado potencial metastásico.⁸⁹

Enteroscopia: Debido a que es un procedimiento incómodo que demanda mucho tiempo, no ampliamente disponible y con baja sensibilidad (21% a 52%), su papel para el diagnóstico de tumores carcinoides del intestino medio es limitado.⁹¹

Cápsula endoscópica: Aún no se conoce bien la utilidad de este método para la detección de carcinoides intestinales pequeños.⁹² Si bien parece ser superior a la TC o a los estudios con bario, sus tasas de sensibilidad y especificidad con el sistema rápido de identificación de sangre sospechosa (SBIS, por su sigla en inglés) fueron bajas, en una serie que incluyó 7 pacientes con carcinoides. Por tanto, aún es necesaria una revisión completa al respecto.^{93,94}

Ecografía endoscópica: La ecografía endoscópica es un método muy sensible para detectar tumores carcinoides del estómago y duodeno y es superior a la ecografía convencional, en particular para la detección de pequeñas lesiones localizadas en la pared intestinal, ya que puede detectar lesiones luminales de sólo 2 a 3 mm de tamaño.^{95,96}

También es muy útil para evaluar carcinoides de recto antes de la cirugía. La ecografía endoscópica puede determinar en forma precisa el tamaño tumoral, la profundidad de la invasión y la presencia o ausencia de metástasis ganglionares pararrectales. También sumada a otras técnicas de estudio, confiere información importante respecto de la elección del tratamiento.⁹⁷⁻⁹⁹

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci S, Root RK (eds). Harrison's principles of internal medicine (12th ed), New York: McGraw Hill, 1991.
2. Oberndorfer S. Karzinoid tumoren des dunndarms. Frank Z Pathol 1907; 1:426-429.
3. Gosset A, Masson P. Tumeurs endocrines de l'appendice. Presse Med 1914; 22:237-240.
4. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. Lancet 1963; 1:238-239.
5. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. Cancer 1997; 79:813-829.
6. Newton JN, Swerdlow AJ, Dos Santos Silva IM et al. The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. Br J Cancer 1994; 70:939-942.
7. Lu Cortez L, Clemente C, Puig V, Mirada A. Carcinoid tumor. An analysis of 131 cases. Rev Clin Esp 1994; 194:291-293.
8. Soga J. Carcinoids of the rectum: An evaluation of 1271 reported cases. Surg Today 1997; 27:112-119.
9. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. Acta Pathol Microbiol Scand [A] 1976; 84:322-330.
10. Zirbes TK, Lorenzen J, Baldus SE et al. Apoptosis and expression of bcl-2 protein are inverse factors influencing tumour cell turnover in primary carcinoid tumours of the lung. Histopathology 1998; 83:123-128.
11. Przygodzki RM, Finkelstein SD, Langer JC et al. Analysis of p53, K-ras-2 and C-raf-1 in pulmonary neuroendocrine tumors. Correlation with histological subtype and clinical outcome. Am J Pathol 1996; 148:1531-1541.
12. Dong Q, Debelenko LV, Chandrasekharappa SC et al. Loss of heterozygosity at 11q13: analysis of pituitary tumors, lung carcinoids, lipomas and other uncommon tumors in subjects with familial multiple endocrine neoplasia type 1. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(5):1416-1420.
13. Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK et al. Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. Hum Mol Genet 1997; 6:2285-2290.
14. Brambilla E, Negoescu A, Gazzeri S et al. Apoptosis-related factors p53, bcl2 and bax in neuroendocrine lung tumors.

- Am J Pathol 1996; 149:1941-1952.
15. Werner P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954; 16:363-371.
 16. Sagara M, Sugiyama F, Horiguchi H et al. Activation of the nuclear oncogenes N-myc and c-jun in carcinoid tumors of transgenic mice carrying the human adenovirus type 12 E1 region gene. *DNA Cell Biol* 1995; 14:95-101.
 17. Cheng JY, Sheu LF, Meng CL, Lin JC. Expression of p53 protein in colorectal carcinoids. *Arch Surg* 1996; 131:67-70.
 18. Neary PC, Redmond PH, Houghton T, Watson GR, Bouchier-Hayes D. Carcinoid disease: review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:349-362.
 19. Azzoni C, Doglioni C, Viale G et al. Involvement of bcl-2 oncoprotein in the development of enterochromaffin like cell gastric carcinoids. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:433-441.
 20. Caplin ME, Buscombe JR, Hilsenrath AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998; 352(9130):799-805.
 21. Jakobovitz O, Nass D, DeMarco L et al. Carcinoid tumors frequently display genetic abnormalities involving chromosome 11. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3164-3167.
 22. Walch AK, Zitzelsberger HF, Aubele MM et al. Typical and atypical carcinoid tumors of the lung are characterized by 11q deletions as detected by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1998; 153:1089-1098.
 23. Debelenko LV, Zhuang Z, Emmert-Buch MR et al. Allelic deletions on chromosome 11q13 in multiple endocrine neoplasia type 1-associated and sporadic gastrinomas and pancreatic endocrine tumors. *Cancer Res* 1997; 57:2238-2243.
 24. Tonnies H, Toliat MR, Ramel C et al. Analysis of sporadic neuroendocrine tumours of the enteropancreatic system by comparative genomic hybridization. *Gut* 2001; 48:536-541.
 25. Kytola S, Hoog A, Nord B et al. Comparative genomic hybridization identifies loss of 18q22-qter as an early and specific event in tumorigenesis of midgut carcinoids. *Am J Pathol* 2001; 158:1803-1808.
 26. Kytola S, Nord B, Elder EE et al. Alterations of the SDHD gene locus in midgut carcinoids, Merkel cell carcinomas, pheochromocytomas and abdominal paragangliomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 34:325-332.
 27. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status on gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-1751.
 28. Lips CJ, Lentjes EG, Hoppener JW. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem* 2003; 40:612-627.
 29. Capelli C, Agosti B, Braga M et al. Von Recklinghausen's neurofibromatosis associated with duodenal somatostatinoma. A case report and review of the literature. *Minerva Endocrinol* 2004; 29:19-24.
 30. Mayoral W, Salcedo J, Al-Kawas F. Ampullary carcinoid tumor presenting as acute pancreatitis in a patient with Recklinghausen's disease: care report and review of the literature. *Endoscopy* 2003; 35:854-857.
 31. Vitale L, Lenzi L, Huntsman SA et al. Differential expression of alternatively spliced mRNA forms on the insulin-like growth factor 1 receptor in human neuroendocrine tumors. *Oncol Rep* 2006; 15: 1249-1256.
 32. Van Gompel JJ, Chen H. Insulin-like growth factor 1 signaling in human gastrointestinal carcinoid tumor cells. *Surgery* 2004; 136:1297-1302.
 33. Terris B, Scaozec JY, Rubbia L et al. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumours. *Histopathology* 1998; 32:133-138.
 34. Krishnamurthy S, Dayal Y. Immunohistochemical expressions of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor in gastrointestinal carcinoids. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:327-333.
 35. Facco C, La Rosa S, Dionigi A, Uccella S, Riva C, Capella C. High expression of growth factors and growth factor receptors in ovarian metastases from ileal carcinoids: an immunohistochemical study of 2 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:828-832.
 36. Papouchado B, Erickson LA, Rohlinger AL et al. Epidermal growth factor receptor and activated epidermal growth factor receptor expression in gastrointestinal carcinoids and pancreatic endocrine carcinomas. *Mod Pathol* 2005; 18:1329-1335.
 37. Chaudhry A, Funa K, Oberg K. Expression of growth factor peptides and their receptors in neuroendocrine tumors of the digestive system. *Acta Oncol* 1993; 32:107-114.
 38. Vikman S, Essand M, Cunningham JL et al. Gene expression in midgut carcinoid tumors: potential targets for immunotherapy. *Acta Oncol* 2005; 44:32-40.
 39. Kidd M, Modlin IM, Mane SM, Camp RL, Eick J, Latich I. The role of genetic markers -NAP1L1, MAGE-D2 and MTA1- in defining small-intestinal carcinoid neoplasia. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:253-262.
 40. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:394-404.
 41. Modlin IM, Kidd M, Pfragner R, Eick GN, Champaneria MC. The functional characterization of normal and neoplastic human enterochromaffin cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; [Epub ahead of print]
 42. Kunnimalaiyaan M, Traeger K, Chen H. Conservation of the Notch 1 signaling pathway in gastrointestinal carcinoid cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289:G636-642.
 43. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014:13-27.
 44. Plockinger U, Rindi G, Arnold R et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80:394-424.
 45. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: Prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999; 116:532-542.
 46. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. WHO International Classification of Tumours, ed. 2. Berlin, Springer, 1999, pp 61-67.
 47. Jensen R, Norton J. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg A, eds. Principles and practice of oncology, 5th ed. Philadelphia, Lippincott, 1996, pp 1704-1723.
 48. Kaltsas GA, Bresser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25:458-511.
 49. Tormey WP, FitzGerald RJ. The clinical and laboratory correlates of an increased urinary 5-hydroxyindoleacetic acid. *Postgrad Med J* 1995; 71:542-545.
 50. Feldman J, Lee E. Serotonin content of foods: effect of urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid. *Am J Clin Nutr*

1985; 42:639-643.

51. Degg TJ, Allen KR, Barth JH. Measurement of plasma 5 hydroxyindoleacetic acid in carcinoid disease: an alternative to 24h urine collection. *Ann Clin Biochem* 2000; 37:724-726.
52. Oberg K. Biochemical diagnosis of neuroendocrine GEP tumor. *Yale J Biol Med* 1997; 70:501-508.
53. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:55-58.
54. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, Engstrom U, Lundqvist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol* 1995; 144:49-59.
55. Eriksson B. Tumor markers for pancreatic endocrine tumors, including chromogranins, HCG-a and HCG-b. In: Mignon M, Jensen R, eds. *Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management*. Basel, Karger, 1995; 121.
56. Watson RW, Schalken JA. Future opportunities for the diagnosis and treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7(Suppl.1):S8-S13.
57. Granberg D, Stridsberg M, Seensalu R et al. Plasma chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2712-2717.
58. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997; 8:685-690.
59. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: a comparison with neuron-specific enolase and the α -subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82:2622-2628.
60. Eriksson B, Arnberg H, Lindgren PG et al. Neuroendocrine pancreatic tumours: clinical presentation, biochemical and histological findings in 84 patients. *J Intern Med* 1990; 228:103-113.
61. Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C et al. Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues. *Hepatogastroenterology* 2005; 52:731-741.
62. Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol* 2003; 177:337-341.
63. Kidd M, Modlin IM, Mane SM, Camp RL, Shapiro MD. Q RT-PCR detection of chromogranin A: a new standard in the identification of neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg* 2006; 243:273-280.
64. Turner GB, Johnston BT, McCance DR et al. Circulating markers of prognosis and response to treatment in patients with midgut carcinoid tumours. *Gut* 2006; [Epub ahead of print]
65. Lauffer JM, Zhang T, Modlin IM. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:271-287.
66. Shah GM, Shah RG, Veillette H, Kirkland JB, Pasiaka JL, Warner RR. Biochemical assessment of niacin deficiency among carcinoid cancer patients. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2307-2314.
67. Dimitroulopoulos D, Xynopoulos D, Tsamakidis K et al. Scintigraphic detection of carcinoid tumors with a cost effectiveness analysis. *W J Gastroenterol* 2004; 10:3628-3633.
68. Dimitroulopoulos D, Xinopoulos D, Tsamakidis K et al. The role of Sandostatin in treating patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:1245-1250.
69. Krenning EP, Kooij PPM, Bakker WH et al. Radiotherapy with a radiolabelled somatostatin analogue [111In-DTPA/D/Phe]-octreotide. *Ann NY Acad Sci* 1994; 733:496-506.
70. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:781-793.
71. Lebtahi R, Le Cloirec J, Houzard C et al. Detection of neuroendocrine tumors: 99mTc-P829 scintigraphy compared with 111In-pentetreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 2002; 43:889-895.
72. Schillaci O, Scopinaro F, Angeletti S et al. SPECT improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in abdominal carcinoid tumors. *J Nucl Med* 1996; 37:1452-1456.
73. Gopinath G, Ahmed A, Buscombe JR, Dickson JC, Caplin ME, Hilson AJ. Prediction of clinical outcome in treated neuroendocrine tumours of carcinoid type using functional volumes on 111In-pentetreotide SPECT imaging. *Nucl Med Commun* 2004; 25:253-257.
74. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I et al. SPECT/CT hybrid imaging with 111In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:565-573.
75. Cwikla JB, Buscombe JR, Caplin ME et al. Diagnostic imaging of carcinoid metastases to the abdomen and pelvis. *Med Sci Monit* 2004; 10(Suppl.3):9-16.
76. Banzo J, Abos MD, García S et al. Somatostatin receptor scintigraphy. When would a SPECT study be performed? *Rev Esp Med Nucl* 2003; 22:68-75.
77. Ohrvall U, Westlin JE, Nilsson S et al. Intraoperative gamma detection reveals abdominal endocrine tumors more efficiently than somatostatin receptor scintigraphy. *Cancer* 1997; 80(Suppl. 12):2490-2494.
78. Virgolini I, Patri P, Novotny C et al. Comparative somatostatin receptor scintigraphy using In-111-DOTA-lanreotide and In-111-DOTA-Tyr3-octreotide versus F-18-FDG-PET for evaluation of somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy. *Ann Oncol* 2001; 12(Suppl. 2):S41-S45.
79. Hanson MW, Feldman JM, Blinder RA, Moore JO, Coleman RE. Carcinoid tumors: Iodine-131 MIBG scintigraphy. *Radiology* 1989; 172:699-703.
80. Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid: A comprehensive review. *Acta Oncol* 2003; 42:672-692.
81. Le Duc-Pennec A, Thol C, Cavarec M et al. Octreotide imaging plus bone scintigrams to optimally localize gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med* 2003; 28:5-8.
82. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology* 1997; 112:583-590.
83. Adams S, Baum RP, Hertel A, Schumm-Dräger PM, Usadel KH, Hor G. Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well- and less well-differentiated tumours: comparison with the expression of the Ki-67 antigen. *Nucl Med Commun* 1998;

19: 641-647.

84. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur Nucl Med* 1998; 25: 79-83.
85. Orlefors H, Sundin A, Garske U et al. Wholebody (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3392-3400.
86. Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Macke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D.Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patient with neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol* 2003; 5: 42-48.
87. Seeman MD, Meisetschlaeger G, Gaa J, Rummeny EJ. Assessment of the extent of metastases of gastrointestinal carcinoid tumors using wholebody PET, CT, MRI, PET/CT and PET/MRI. *Eur J Med Res* 2006; 11: 58-65.
88. Chuah SK, Hu TH, Kuo CM et al. Upper gastrointestinal carcinoid tumors incidentally found by endoscopic examinations. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7028-7032.
89. Matsumoto T, Iida M, Suekane H, Tominaga M, Yao T, Fujishima M. Endoscopic ultrasonography in rectal carcinoid tumors: contribution to selection of therapy. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 539-542.
90. Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB Jr, McMullen KM, Hicks TC, Timmcke AE. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 717-725.
91. Ge ZZ, Hu YB, Xiao SD. Capsule endoscopy and push enteroscopy in the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 1045-1049.
92. Coates SW Jr, DeMarco DC. Metastatic carcinoid tumor discovered by capsule endoscopy and not detected by esophagogastroduodenoscopy. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 639-641.
93. Hara AK, Leighton JA, Sharma VK, Fleischer DE. Small bowel: preliminary comparison of capsule endoscopy with barium study and CT. *Radiology* 2004; 230: 260-265.
94. Signorelli C, Villa F, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, de Franchis R. Sensitivity and specificity of the suspected blood identification system in video capsule enteroscopy. *Endoscopy* 2005; 37: 1170-1173.
95. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326: 1721-1726.
96. Zimmer T, Ziegler K, Liehr RM, Stolzer U, Riecken EO, Wiedenmann B. Endosonography of neuroendocrine tumors of the stomach, duodenum and pancreas. *Ann NY Acad Sci* 1994; 33: 425-436.
97. Matsushita M, Takakuwa H, Nishio A. Management of rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 641-642.
98. Hokama A, Oshiro J, Kinjo F, Saito A. Utility of endoscopic ultrasonography in rectal carcinoid tumors. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1289-1290.
99. Martínez Ares D, Souto Ruzo J, Varas Lorenzo MJ et al. Endoscopic ultrasound-assisted endoscopic resection of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 847-855.