

# Συσχέτιση ηπατίτιδας και πρωτοπαθούς ηπατοκυτταρικού καρκίνου

Παύλος Σ. Χαραλαμπίδης<sup>1</sup>, Ειρήνη Χριστοδούλου<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ειδικευόμενος Γεν. Ιατρικής – Γεν. Νοσοκομείο Σερρών

<sup>2</sup> Χειρουργός, Επιμελήτρια Β', Γ.Π.Ν.Γ. Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη

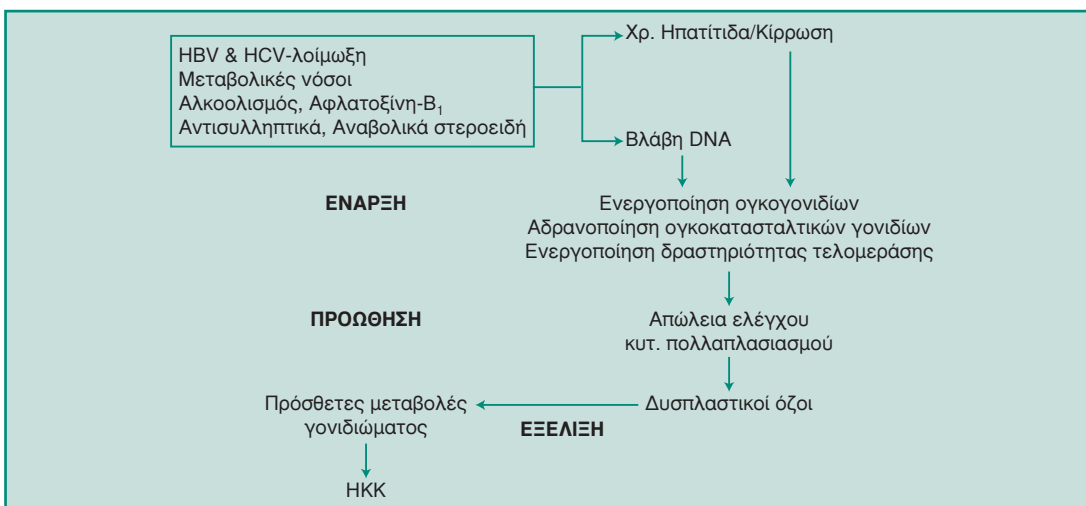
## Εισαγωγή

Ο πρωτοπαθής ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) είναι ο 5ος σε συχνότητα καρκίνος παγκοσμίως, με 250.000-1.000.000 νέες περιπτώσεις ετησίως<sup>1,2</sup>. Θεωρείται από τους πλέον θανατηφόρους, με 250.000 θανάτους ετησίως, σε παγκόσμιο επίπεδο. Η Ελλάδα εμφανίζει την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΗΚΚ στην Ευρώπη και τοποθετείται στο μεταίχμιο μεταξύ των περιοχών μέσης και υψηλής συχνότητας<sup>3</sup>.

Η κλασική περιγραφή της επιδημιολογίας του νεοπλάσματος το ανάγει σε όγκο πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Στις αναπτυγμένες χώρες του δυτικού ημισφαιρίου εμφανίζεται σε ασθενείς με κίρρωση λόγω χρόνιας λοίμωξης από τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C<sup>4,5</sup>, αλλά και σε έδαφος αλκοολισμού. Άλλος μείζων αιτιολογικός παράγοντας είναι η μακροχρόνια έκθεση στην αφλατοξίνη Β<sub>1</sub>, ενώ έχουν ενοχοποιηθεί ότι εμπλέκονται στην εμφάνιση του ΗΚΚ γενετικά μεταδι-

δόμενες μεταβολικές νόσοι (ηπατοφακοειδής εκφύλιση, πρωτοπαθής αιμοχρωμάτωση, ανεπάρκεια α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης κ.ά.), καθώς και η λήψη αντισυλληπτικών και αναβολικών στεροειδών<sup>6,7</sup>.

Η κατανόηση της διαδικασίας καρκινογένεσης χάρη στις μεθόδους μοριακής βιολογίας δεν έχει ολοκληρωθεί. Αυτό που μέχρι τώρα γνωρίζουμε είναι ότι η χρόνια ηπατική φλεγμονή οδηγεί σταδιακά σε απώλεια ελέγχου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσα από γονιδιακές μεταλλάξεις και ενεργοποίηση αυξητικών παραγόντων, με αποτέλεσμα την αδενωματώδη υπερπλασία-δυσπλασία του ηπατικού ιστού. Μέσα σε αυτό το αλλοιωμένο κυτταρικό περιβάλλον ευνοούνται οι επιπρόσθετες γονιδιακές μεταβολές που απαιτούνται προκειμένου να εμφανιστεί τελικά ο ΗΚΚ. Η εγκατάσταση κίρρωσης, σε αντίθεση με τις μέχρι τώρα πεποιθήσεις μας, δεν φαίνεται να αποτελεί υποχρεωτικό ενδιάμεσο στάδιο της καρκινογένεσης<sup>8,9</sup>.



Σχήμα 1. Πιθανό μοντέλο ηπατοκαρκινογένεσης.

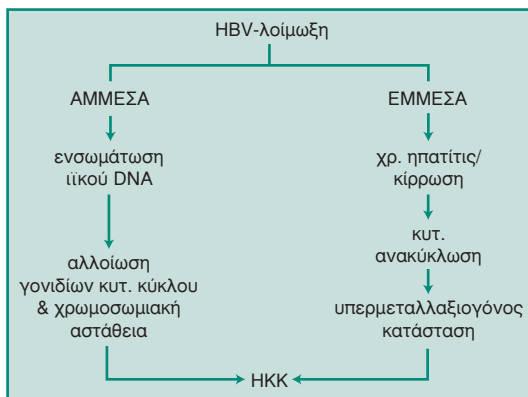
Το σημείο στο οποίο συγκλίνουν οι απόψεις των ερευνητών είναι ότι η παθολογική έκφραση διαφόρων γονιδίων αποτελεί κομβικό σημείο του όλου φαινομένου<sup>9</sup>. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει σημειακές μεταλλάξεις, αποκοπή τμημάτων του γονιδίου, χρωμοσωμικές ανακατατάξεις, γονιδιακή ενίσχυση, παθολογική μεθυλίωση κ.ά. Ακόμη, πολύ σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η αδρανοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων (η οποία παρατηρείται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων), ενώ τελευταία ενοχοποιήθηκε και η ενεργοποίηση ογκογονιδίων (η οποία παρατηρείται σε μικρότερη συχνότητα)<sup>5,7,8,9</sup>. Τελικό αποτέλεσμα αυτής της ανωμαλίας της γονιδιακής έκφρασης είναι ο ανεξέλεγκτος κυτταρικός πολλαπλασιασμός και στη συνέχεια η κακοήθης εξαλλαγή. Το όλο σύστημα αποδεικνύεται πολύπλοκο, αν και υπάρχουν τα κοινά κομβικά σημεία (έναρξη-προώθηση-εξέλιξη), όπως παρατηρούμε στο Σχ. 1 το οποίο συνοψίζει τα παραπάνω<sup>1,2,4</sup>.

### Ηπατίτιδα-B & ΗΚΚ

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (70-85%), ο ΗΚΚ αναπτύσσεται σε έδαφος χρόνιας ηπατικής φλεγμονής ή και κίρρωσης, συνεπεία λοιμώξεων από τους ιούς HBV και HCV<sup>9</sup>. Ειδικότερα, ο ιός της ηπατίτιδας-B είναι από τους λίγους ιούς με ξεκάθαρη συσχέτιση με την εμφάνιση ηπατικού καρκίνου (βασιζόμενη κυρίως σε επιδημιολογικά δεδομένα). Ωστόσο δεν έχει γίνει ακόμη πλήρως κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο αυτή συντελείται. Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα προκύπτει ότι η καρκινογόνος δράση του HBV ασκεείται τόσο άμεσα, όσο και έμμεσα (Σχ. 2). Η άμεση δράση περιλαμβάνει ενσωμάτωση του ιικού

DNA στο γονιδίωμα του ηπατικού κυττάρου με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ρυθμιστικών γονιδίων του κυτταρικού κύκλου, την παθολογική έκφρασή τους και τον άναρχο κυτταρικό πολλαπλασιασμό<sup>10</sup>. Παράλληλα ιικές πρωτεΐνες (κυρίως η πρωτεΐνη X) μεταβάλλουν τη γονιδιακή έκφραση απενεργοποιώντας ογκοκατασταλτικά γονίδια<sup>9,11,12</sup>. Η ενσωμάτωση του ιικού DNA προκαλεί επίσης τόσο χρωμοσωμικές μεταλλάξεις όσο και γενικότερη χρωμοσωμική αστάθεια, με συχνές μεταθέσεις ή απαλείψεις τμημάτων τους. Έμμεσα, ο HBV δρα καρκινογενετικά μέσω της πρόκλησης χρόνιας ηπατικής φλεγμονής και κίρρωσης. Η αυξημένη ανάγκη για ταχεία και συνεχή αναγέννηση των ηπατικών κυττάρων λόγω του αυξημένου ρυθμού τους ευνοεί την εμφάνιση μιας υπερμεταλλαξιογόνου κατάστασης. Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός απορρυθμίζεται και δημιουργείται γόνιμο έδαφος για την εμφάνιση αδενωματώδους υπερπλασίας και δυσπλασίας. Σε αυτές ακριβώς τις περιοχές του ηπατικού παρεγχύματος εμφανίζεται μελλοντικά ο ΗΚΚ. Παράλληλα, η αδυναμία μεταβολικής αδρανοποίησης δυναμικά μεταλλαξιογόνων παραπροϊόντων του κυτταρικού μεταβολισμού, λόγω της εγκατεστημένης ηπατικής ανεπάρκειας δρα συνεργικά. Ακόμη, η χρόνια ηπατική φλεγμονή με τη χημειοτακτική προσέλευση και διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος από κύτταρα φλεγμονής και η απελευθέρωση από αυτά ελευθέρων ριζών οξυγόνου δημιουργεί περιβάλλον έντονου οξειδωτικού stress, το οποίο ευνοεί από μόνο του τη μεταλλαξιογένεση<sup>13</sup>.

Ωστόσο, πρέπει να τονίσουμε ότι η όλη διαδικασία μετάβασης από την HBV λοίμωξη μέχρι την εμφάνιση του ΗΚΚ είναι πολύ αργή (στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται μέσος όρος εμφάνισης μετά τη διάγνωση ηπατίτιδας τα 30 έτη) και σταδιακή. Χρειάζεται χρόνος μέχρι να συσσωρευθούν οι απαραίτητες γενικές αλλοιώσεις. Για τον λόγο αυτό παρατηρούνται αρχικά στις υπερπλαστικές και δυσπλαστικές περιοχές μικρού βαθμού μεταλλάξεις, ενώ στις καρκινικές βλάβες εντοπίζεται πληθώρα μεταλλάξεων<sup>9</sup>. Το βάρος της επιστημονικής έρευνας εντοπίζεται πλέον στην εντόπιση των κομβικών αυτών σημείων όπου οι βλάβες είναι αναστρέψιμες και οφείλονται αποκλειστικά στη δράση του HBV καθώς και στη διαλεύκανση της ακριβούς αλληλουχίας τους και τη συνολική διαδικασία της ηπατικής καρκινογένεσης.



Σχήμα 2. HBV και καρκινογένεση στο ήπαρ.

### Ηπατίτιδα-C & ΗΚΚ

Η περίπτωση του ιού της ηπατίτιδας-C είναι τελείως διαφορετική από του ΗΒV. Πρόκειται για έναν RNA ιό, ο οποίος πολλαπλασιάζεται εντός του κυττάρου-ξενιστή μέσω αυτοαντιγραφής του RNA του, με απουσία σύνθεσης DNA, γεγονός που σημαίνει ότι στην περίπτωση αυτή δεν έχουμε ενσωμάτωση του γενετικού υλικού του ιού στο κυτταρικό DNA.

Επιδημιολογικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άμεσης συσχέτισης HCV-λοίμωξης και εμφάνισης ΗΚΚ<sup>7,14</sup>. Η φυσική εξέλιξη του φαινομένου περιλαμβάνει πάλι την εμφάνιση κίρρωτικών αλλοιώσεων μετά από 20 έτη περίπου, και την εμφάνιση ΗΚΚ μετά 30 έτη. Ο ακριβής μηχανισμός της καρκινογένεσης παραμένει ακόμη ασαφής, αλλά από τα μέχρι τώρα δεδομένα προκύπτει ότι λόγω της μη ενσωμάτωσης του ιικού γενετικού υλικού στο κυτταρικό DNA, ο ιός πρέπει να δρα κατά κύριο λόγο έμμεσα. Η πρόκληση χρόνιας ηπατικής φλεγμονής με τη διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος από κύτταρα φλεγμονής και η επακόλουθη παραγωγή από αυτά ελευθέρων ριζών οξυγόνου οδηγεί σε βλάβες του DNA εξαιτίας του οξειδωτικού stress, και προδιαθέτει σε ογκογένεση.

Παράλληλα, η έντονη μιτωτική δραστηριότητα που παρατηρείται λόγω της αυξημένης κυτταρικής καταστροφής ευνοεί τη διαταραχή της φυσιολογικής γονιδιακής αλληλουχίας στα χρωμοσώματα και συνεπώς της σωστής λειτουργίας τους. Αυτό το γεγονός οδηγεί με τη σειρά του σε άναρχο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στην εμφάνιση ατυπιών. Οι δυσπλαστικές και υπερπλαστικές αυτές αλλοιώσεις που εμφανίζονται κατά

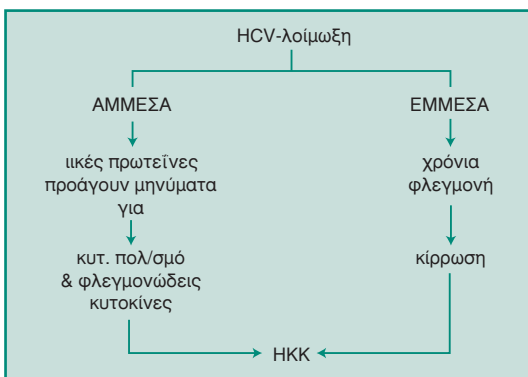
την κίρρωση αποτελούν πρόσφορο έδαφος για τη σταδιακή εμφάνιση του ΗΚΚ. Ακόμη, η εγκατεστημένη λόγω της κίρρωσης ηπατική ανεπάρκεια οδηγεί σε αδυναμία μεταβολικής αδρανοποίησης βλαπτικών προϊόντων του μεταβολισμού με πιθανή καρκινογενετική δράση, οπότε τα ηπατοκύτταρα μένουν ευάλωτα στην ογκογόνο δράση τους.

Ωστόσο, πειραματικά δεδομένα μας υποδεικνύουν ότι η κίρρωση δεν αποτελεί υποχρεωτικό ενδιάμεσο σταθμό στη διαδικασία καρκινογένεσης, και σε μικρό ποσοστό περιπτώσεων εγκαθίσταται ΗΚΚ χωρίς να παρατηρηθούν κίρρωτικοί όζοι. Επομένως, τίθεται το ερώτημα κατά πόσο ο HCV ασκεί άμεση καρκινογενετική δράση. Τα μέχρι τώρα στοιχεία που έχουμε δεν ξεκαθαρίζουν τις αλληλουχίες των γεγονότων. Φαίνεται ότι ιικές πρωτεΐνες (τόσο πυρηνικές όσο και καψιδιακές)<sup>15</sup> ασκούν άμεσα μια πληθώρα βλαπτικών επιδράσεων όπως ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων και αδρανοποίηση ρυθμιστικών συμπλεγμάτων (γονίδιο p53, ογκοκατασταλτικά γονίδια και ρυθμιστικά γονίδια του αποπτωτικού μηχανισμού) με αποτέλεσμα άναρχο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών με ογκογόνο δράση, καθώς και άμεση ογκογόνο δράση των ίδιων των ιικών πρωτεϊνών<sup>16-22</sup>, όπως φαίνεται στο Σχ. 3.

Ο συνεργικός ρόλος περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η κατάχρηση αλκοόλ, το κάπνισμα, γενετικά νοσήματα με ισχυρή αιτιολογική συσχέτιση για την εμφάνιση ΗΚΚ περιγράφεται ως κρίσιμος στην εξέλιξη των παραπάνω διαδικασιών.

### Συμπεράσματα

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (70-85%) ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος αναπτύσσεται σε έδαφος χρόνιας ηπατικής φλεγμονής ή και κίρρωσης, συνεπεία λοιμώξεων από τους ιούς ΗΒV και ΗCV. Ο μηχανισμός καρκινογένεσης δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί. Από τα ως τώρα δεδομένα προκύπτει ότι η χρόνια ηπατική φλεγμονή οδηγεί σταδιακά σε απώλεια ελέγχου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερπλαστικών και δυσπλαστικών αλλοιώσεων, και τελικά με την εμφάνιση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Η παρουσία κίρρωσης δεν φαίνεται να αποτελεί υποχρεωτικό ενδιάμεσο σταθμό της καρκινογένεσης. Το όλο σύστημα αποδεικνύεται πολυπαραγοντικό, αν και διαφαίνονται κοινά



Σχίμα 3. HCV και Καρκινογένεση.

κομβικά σημεία. Το γεγονός αυτό μας επιτρέπει να αισιοδοξούμε για στοχευμένη θεραπεία, αλλά και για έγκαιρη διάγνωση.

### Βιβλιογραφία

1. Τσαμακίδης Κ. Μηχανισμοί καρκινογένεσης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Ογκολογία Πεπτικού 2004; 3: 237-48.
2. Bergsland EK, Venook AP. Hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 357-61.
3. Κοκοζίδης ΓΗ, Αυγερινός ΑΣ. Screening ασθενών για ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Ογκολογία Πεπτικού 2003; 3: 116-118.
4. Nita ME, Alves VA, Carrilho FJ, et al. Molecular aspects of hepatic carcinogenesis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44: 39-48.
5. Anthony PP. Hepatocellular carcinoma: an overview. *Histopathology* 2001; 39: 109-118.
6. Μανωλακόπουλος Σ, Τριάντος Χ. Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Μεταβαλλόμενη επιδημιολογία-αιτιολογία. Ογκολογία Πεπτικού 2004; 3: 233-236.
7. Tang Zhao-You. Hepatocellular carcinoma - cause, treatment and metastasis. *World J Gastroenterol* 2001; 7(4): 445-454.
8. Wong N, Lai P, Pang E, et al. Genomic aberrations in human hepatocellular carcinomas of differing etiologies. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4000-9.
9. Szabo E, Paska C, Kaposi Novak P, Schaff Z, Kiss A. Similarities and differences in hepatitis B and C virus induced hepatocarcinogenesis. *Pathol Oncol Res* 2004; 10 (1): 5-11.
10. Wu PC, Lau VK, Fang JW, et al. Imbalance between cell proliferation and cellular DNA fragmentation in hepatocellular carcinoma. *Liver* 1999; 19: 44-51.
11. Tang Zhao-You. Hepatocellular carcinoma-cause, treatment and metastasis. *World J Gastroenterol* 2001; 7(4): 445-454.
12. Feitelson MA, Duan XL. Hepatitis B virus x antigen in the pathogenesis of chronic infections and the development of hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol* 1997; 150: 1141-57.
13. Andrade DR, Andrade DR Jr. The influence of the human genome on chronic viral hepatitis outcome. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004; May-June, 46(3): 119-126.
14. Idilman R, DeMaria N, Colantoni A, et al. Pathogenesis of hepatitis B and C-induced hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 1998; 5: 285-299.
15. Kuroki T, Fujiwara Y, Tsucchiya E, et al. Accumulation of genetic changes during development and progression of hepatocellular carcinoma. *Genes Chrom Cancer* 1995; 13: 163-7.
16. Aizawa Y, Shibamoto Y, Takagi I, et al. Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Cancer* 2000; 89: 53-59.
17. Robinson WS. Molecular events in the pathogenesis of hepadnavirus-associated hepatocellular carcinoma. *Ann Rev Med* 1994; 45: 297-323.
18. Meyerson M. Role of telomerase in normal and cancer cells. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2626-34.
19. Nishida N, Fukuda Y, Ishizaki et al. Molecular aspects of hepatocarcinogenesis and their clinical implications. *Int J Oncol* 1994; 4: 615-22.
20. Feitelson MA, Pan J, Lian Z. Early molecular and genetic determinants of primary liver malignancy. *Surg Clin N Am* 2004; 84: 339-54.
21. Kato N, Yoshida H, Ono-nita SK, et al. Activation of intracellular signalling by hepatitis B and C viruses: C-viral core is the most potent signal inducer. *Hepatology* 2000; 32: 405-12.
22. Shimotohno K. Hepatitis C virus and its pathogenesis. *Semin Can Biol* 2000; 10: 233-40.

