

Incidenza dell'epatocarcinoma in pazienti con cirrosi HCV-correlata dopo terapia con farmaci anti-virali diretti: i fatti e le opinioni

G. Cabibbo, C. Cammà

I regimi di trattamento “interferon-free” che utilizzano farmaci antivirali ad azione diretta (DAAs) hanno rappresentato una straordinaria evoluzione nel trattamento della epatite cronica da virus dell'epatite C, consentendo di ottenere una risposta virologica sostenuta (SVR) in più del 95% dei pazienti, con breve durata di trattamento e con tassi modesti di eventi avversi. Se il tasso di SVR sembra essere costante tra i vari studi registrativi e fra quelli di pratica clinica, l'impatto sulle complicanze della cirrosi è ancora sconosciuto. E' possibile solo ipotizzare che si replichino i risultati di ciò che è stato riportato da studi randomizzati e osservazionali riguardanti pazienti cirrotici compensati, nei quali SVR era stata ottenuta con trattamenti basati sull'interferone: in tali soggetti, al raggiungimento della SVR, conseguiva una riduzione dell'insorgenza di scompenso epatico, di insorgenza di carcinoma epatocellulare (HCC) e di mortalità.

In apparente contrasto con questa ipotesi, due recenti studi retrospettivi^{1, 2} hanno riportato nei pazienti cirrotici trattati con DAA, tassi inaspettatamente più elevati di HCC (occurrence) che di recidive dopo trattamento radicale (recurrence). Tuttavia, tali studi soffrono di importanti bias metodologici, in quanto considerano il tasso di eventi come “crude rate” e non come variabili tempo dipendenti; inoltre, sono studi retrospettivi, e mancano di un controllo.

Lo studio dell'evento occurrence è particolarmente complesso se si considera il basso tasso annuo di eventi nei pazienti cirrotici. E' necessario in tal senso, disporre di ampi studi prospettici con adeguato follow-up.

Anche per l'evento recurrence, uno dei limiti maggiori legati agli studi in questione, riguarda l'assenza di un controllo. Una recente metaanalisi³ ha dimostrato che la stima di recurrence a due anni e di sopravvivenza a 5 anni dal trattamento per HCC in pazienti con cirrosi HCV+ non sottoposti a terapie antivirali, è di circa il 50%. Vista l'impossibilità ad eseguire studi futuri randomizzati verso il non trattamento, in tale contesto clinico, questi dati forniscono un utile benchmark di confronto indiretto.

Inoltre, un recente studio⁴ condotto su un'ampia popolazione di pazienti con cirrosi HCV correlata e HCC sottoposto a trattamento radicale, ha dimostrato come lo scompenso epatico, e non la recidiva neoplastica, fosse il principale fattore di rischio di mortalità. Questo dato fornisce una evidenza indiretta del benefit delle terapie antivirali nei pazienti cirrotici HCV+ con HCC già trattato, che potrebbe estrinsecarsi in un minore rischio di scompenso, in un numero maggiore di interventi in caso di recidive ed in ultimo in un incremento della mortalità.

BIBLIOGRAFIA

1. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016; 65: 719-26.

2. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016; 65: 727-33.
3. Cabibbo G, Petta S, Barbàra M, et al. A meta-analysis of single HCV-untreated arm of studies evaluating outcomes after curative treatments of HCV-related hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2017; 37: 1157-66.
4. Cabibbo G, Petta S, Barbara M, et al. Hepatic decompensation is the major driver of death in HCV-infected cirrhotic patients with successfully treated early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017; 67: 65-71.

Dott. Giuseppe Cabibbo, Prof. Calogero Cammà, Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia - Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (Di.Bi.M.I.S.), Università degli Studi di Palermo

Per la corrispondenza: APellicelli@scamilloforlanini.rm.it