

HCC su malattie virali: dalla diagnosi al trapianto

U. Visco Comandini

Epidemiologia

L'epatocarcinoma (HCC) è un tumore maligno delle cellule parenchimali del fegato e nel mondo rappresenta la quinta causa di cancro nei maschi (7%) e la terza (8%) nella fascia di età che va dai 50 ai 69 anni.

La sua comparsa risulta estremamente rara su di un fegato sano, mentre il tasso di incidenza anno varia tra lo 0.2% ed il 0.5% nei soggetti affetti da epatite virale cronica, e sale fino al 2-3% in quelli che presentano una fibrosi elevata e cirrosi epatica conclamata. I tassi di incidenza sono più elevati nel sesso maschile di 2-4 volte e nelle etnie Africane ed Asiatiche. La sopravvivenza a 5 anni dei malati con epatocarcinoma non trattato è solo del 7%. Il World Cancer Report del 2014 riporta una stima di 782.000 nuovi casi/anno, di cui più della metà insorti in Cina, un quarto circa in India, Estremo oriente ed Asia Centrale, e solo l'8% in Europa¹.

Eziologia

L'Eziologia dell'HCC è multifattoriale e molto variabile nelle diverse regioni del mondo. La maggiore causa di insorgenza è legata alle infezioni da virus epatotropi quali HBV e HDV, in particolare in Africa ed Asia, e HCV, in particolare in Giappone, Europa, Stati Uniti e Sud-est asiatico. Tra le cause non virali giocano un ruolo rilevante i fattori ambientali, principalmente le aflatossine prodotte da miceti che contaminano i cereali nei silos, le microcistine, tossine prodotte dalle alghe che contaminano l'acqua potabile ed il consumo di alcol. Fattori emergenti, nel mondo occidentale sono la steatosi e la steatoepatite.

Infezione da HBV ed HCC

L'infezione da HBV rappresenta la causa di circa l'80% dei casi di HCC mondiali. Considerando che circa il 5% della popolazione mondiale è infettato da questo virus (350 milioni di persone), il rischio di sviluppare HCC in questi soggetti durante la vita è stimato del 10-25%¹. Esistono infatti diverse evidenze epidemiologiche che confermano l'associazione tra HBV e HCC. Le aree del mondo con elevata mortalità per HCC hanno anche alta prevalenza di HBV. La cirrosi è strettamente correlata all'infezione cronica da HBV, ed almeno l'80% degli HCC insorgono su cirrosi. Diversi studi caso controllo, effettuati in tutti i continenti, hanno confermato che l'infezione cronica da HBV è da 5 a 65 volte più frequente nei soggetti con HCC. Inoltre diversi studi prospettici su portatori cronici di HBV hanno mostrato un rischio relativo molto elevato di sviluppare HCC rispetto ai non infetti, con una incidenza dello 0.5% anno contro lo 0.005%.

Nell'ambito poi delle persone con infezione cronica da HBV, la presenza sierica dell'antigene "e" aumenta il rischio di sviluppare HCC di quasi 100 volte². Tale rischio è inoltre direttamente proporzionale al livello di viremia HBV³. Anche la coinfezione con virus HDV, che sovrainfetta esclusivamente i soggetti HBsAg positivi, rappresenta un maggior rischio di sviluppare HCC⁴.

Per fortuna, diverse strategie sanitarie si sono dimostrate in grado di ridurre il rischio di sviluppare HCC, in primis la vaccinazione per HBV⁵. Le attuali terapie antivirali orali per HBV sono in grado di sopprimere la replicazione virale, e questa soppressione a sua volta riduce significativamente il rischio di sviluppare HCC⁶.

Infezione da HCV ed HCC

L'infezione da HCV interessa l'1% della popolazione mondiale (71 milioni) ed è la principale causa di HCC nei paesi a bassa prevalenza di infezione da HBV⁷. L'OMS stima che 1.750.000 persone hanno contratto HCV nel 2015, e circa il 3% di loro svilupperà un HCC durante la vita¹.

A differenza di HBV, una carica virale HCV elevata non è associata ad un maggior rischio di sviluppare HCC, e questo insorge quasi esclusivamente nei pazienti con cirrosi o fibrosi avanzata.

Dal 2015 in Italia abbiamo a disposizione i nuovi farmaci anti-HCV orali ad azione diretta (DAA). Esistono diverse associazioni farmacologiche possibili, adatte praticamente a tutte le tipologie di pazienti, che riescono ad ottenere dei tassi di guarigione virologica (Sustained Virological Response, o SVR) superiori al 96%. Questi farmaci sono dispensabili in Italia a tutti i pazienti da parte di Centri Autorizzati, dopo una domanda di elegibilità da richiedere all'AIFA ed al Servizio Sanitario Regionale.

A partire dal 2016 sono uscite diverse pubblicazioni che evidenziavano un aumento delle ricorrenze di HCC dopo aver ottenuto una guarigione virologica con i nuovi farmaci⁸, con caratteristiche radiologiche di aggressività e tendenza all'invasione microvascolare⁹. Questo dato non è stato confermato da altri studi e possiamo oggi solo concludere che l'argomento della recidiva di HCC (e non la nuova insorgenza) dopo terapia anti HCV è ancora dibattuto.

Emerge invece in modo chiaro, che la guarigione da HCV ottenuta con i nuovi farmaci riduce l'insorgenza di HCC in chi non l'ha mai riscontrato in precedenza¹⁰, anche se nei pazienti cirrotici il rischio di HCC, almeno nei primi anni, resta ancora elevato¹¹.

BIBLIOGRAFIA

1. World Cancer Report 2014. Edited by Stewart BW, Wild CW. ISBN (PDF) 978-92-832-0443-5.
2. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. Lancet 1981; 2: 1129-33.
3. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; 295: 65-73.

4. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *GUT* 2000; 46: 420-6.
5. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccines: a 20 year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1348-55.
6. Di Marco V, Lo Iacono O, Cammà C, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 40: 884-91.
7. Hutin JF. Epidemiology of HCV. Global hepatitis report 2017. WHO, EASL 2017.
8. 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.
9. Renzulli M, Buonfiglioli F, Conti F et al. Imaging features of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma developed after direct-acting antiviral therapy in HCV-related cirrhosis. *Eur Radiol* 2018; 28: 506-13.
10. ANRS collaborative HCC group. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016; 65: 859-60.
11. Romano A, Capra F, Piovesan S, et al. Incidence and pattern of “De Novo” hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with oral DAAs. Abstract 19. In: 67th Meeting of AASLD, 2016 Nov 11-15; Boston (MA). *Drugs Today* 2016; 52: 673-80.

Dott. Ubaldo Visco Comandini

Dirigente Medico U.O.C. Malattie Infettive – Epatologia, INMI “Lazzaro Spallanzani” IRCCS, Roma

Per la corrispondenza: ubaldo.viscocomandini@inmi.it