



CARCINOMA PRIMITIVO DEL FEGATO E INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE B

Ferruccio Bonino, Filippo Oliveri* e Maurizia Rossana Brunetto*

Direzione Scientifica, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, IRCCS

*U.O. Gastroenterologia ed Epatologia, Ospedali Riuniti di S. Chiara - Azienda Ospedaliera Universitaria
Pisana.

Via F. Sforza 28 - 20122 Milano

e-mail : bonino@med-club.com

Introduzione

Il tumore primitivo del fegato o carcinoma epatocellulare (epatocarcinoma, hepatocellular carcinoma, HCC) costituisce l'ottava neoplasia più frequente a livello mondiale. Negli ultimi decenni l'incidenza di epatocarcinoma ha registrato un incremento progressivo e proporzionalmente superiore a quella della cirrosi epatica. Ciò è principalmente dovuto all'affinamento delle tecniche diagnostiche e al prolungamento della vita del paziente cirrotico, che rappresenta il soggetto con il maggior rischio di sviluppare l'HCC. In questo articolo verrà considerato il ruolo dell'infezione da virus dell'epatite B sulla patogenesi dell'epatocarcinoma, sul comportamento biologico-clinico della neoplasia e sulle scelte strategiche per la prevenzione ed il trattamento del singolo malato.

Eziopatogenesi

L'epatocarcinogenesi è un processo multifasico che comporta profonde alterazioni a carico del genoma cellulare (1-2) e in cui si possono individuare almeno tre momenti principali: induzione, promozione e progressione (3-5). Nella prima fase (*induzione*), la trasformazione maligna dell'epatocita è causata da mutazioni genetiche indotte da un agente iniziante chimico (es. aflatossine, farmaci) o virale (il virus dell'epatite B, HBV) oppure secondarie ad un aumentato turnover cellulare. Tali mutazioni determinano una alterata espressione di alcuni proto-oncogeni (*ras*, *myc*, *fos*) e conseguentemente una disregolazione del ciclo cellulare (6-9). Tali modificazioni cellulari sono irreversibili, ma le cellule interessate possono essere rimosse dal fegato attraverso l'apoptosi (10). La seconda fase (*promozione*) consiste nella proliferazione delle cellule trasformate, che richiede la presenza di uno stimolo continuo o ripetuto, come ad esempio la persistenza del danno necro-infiammatorio cronico (epatite cronica) associata alla rigenerazione (cirrosi) (11). La promozione della neoplasia è contrastata attraverso l'interferenza di ormoni sessuali, citochine, enzimi (es. l'ornitindecarbossilasi, ODC) o cicline (coinvolte nella proliferazione cellulare) (12-13). La *progressione* della carcinogenesi fino alla manifestazione clinica della neoplasia è dovuta all'espansione

clonale delle cellule neoplastiche, mediata da fattori di crescita (IGF-2, TGF- α , TGF- β) e favorita da ulteriori mutazioni genetiche coinvolgenti geni tumor suppressor come la p53 (14-18) (Figura 1).

Vi sono ormai molteplici evidenze epidemiologiche, studi di biologia molecolare e sul modello animale che dimostrano un ruolo diretto del virus dell'epatite B nell'epatocarcinogenesi. L'HBV può indurre mutagenesi e quindi trasformazione neoplastica degli epatociti infetti attraverso diversi meccanismi, sia in *cis* che in *trans*. L'*integrazione* dell'HBV-DNA nel DNA cromosomiale, che avviene in siti discreti e variabili, può causare delezioni, ri-arrangiamenti cromosomiali o alterazioni di geni coinvolti nella regolazione della proliferazione e della differenziazione cellulare; l'integrazione virale può inoltre verificarsi in corrispondenza o presso proto-oncogeni (nel woodchuck è stata dimostrata l'integrazione presso il gene *myc*) (19-22). L'HBV-DNA contiene inoltre sequenze che codificano per proteine in grado di *transattivare* geni cellulari: sequenze delle regioni Pre-S/S troncate e della regione X (23-24). I geni (Open Reading Frame, ORF) relativi a queste proteine, con attività spesso transattivante sono mantenuti integri nei minicromosomi (HBV-DNA superspiralizzato, ccc-DNA) anche in epatociti di soggetti con pregressa infezione da HBV. Infine sequenze di HBV-DNA sono state individuate anche in epatocarcinomi insorti in pazienti negativi per tutti i marcatori sierologici di infezione da HBV, suggerendo un ruolo occulto dell'infezione da HBV nella patogenesi dell'HCC anche in questi soggetti (25-26). Il virus dell'epatite C (HCV), essendo causa di epatite cronica e cirrosi, interviene sicuramente nella fase di promozione dell'epatocarcinogenesi stimolando indirettamente la proliferazione epatocellulare. E' possibile inoltre che l'HCV possa stimolare direttamente la proliferazione: è stata infatti riportata l'associazione tra replicazione dell'HCV ed espressione di TGF- β e ILGF II nel fegato cirrotico (27). Non vi sono invece ancora dati sufficienti a dimostrare che l'HCV possa avere un ruolo diretto nella fase di induzione, quale agente in grado di trasformare gli epatociti in cellule neoplastiche. In effetti negli ultimi anni diversi autori hanno riportato dati sperimentali che suggeriscono una diretta partecipazione dell'HCV nel processo oncogenetico attraverso proprie proteine strutturali e non strutturali. Esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che la proteina core dell'HCV è in grado di trasformare fibroblasti interagendo con l'oncogene ras (28), di sopprimere l'espressione di alcuni geni, di modificare la suscettibilità delle cellule in coltura ai mediatori dell'apoptosi (29-32); infine nel topo transgenico essa ha indotto lo sviluppo di HCC (33). Anche per la proteina NS3 è stata dimostrata la capacità di trasformare fibroblasti della linea NIH 3T3 (34). Tuttavia i livelli di espressione delle proteine dell'HCV in questi modelli sperimentali sono di gran lunga superiori a quelli usualmente osservabili *in vivo*, per cui non è possibile valutare se tali attività oncogenetiche siano realmente presenti durante l'infezione naturale da HCV. Queste considerazioni e il fatto che la maggioranza dei pazienti con infezione da HCV, cirrosi e epatocarcinoma sia anche portatrice di marcatori del HBV suggerisce che il virus che senza dubbio ha l'impatto patogenetico maggiore sulla genesi del HCC sia proprio l'HBV.

Il ruolo della cirrosi.

La cirrosi epatica costituisce uno dei principali fattori di rischio per HCC e si associa all'epatocarcinoma in circa il 90% dei casi (almeno in Italia e nei paesi occidentali). La cirrosi è definita come una fibrosi diffusa del fegato associata alla trasformazione della normale architettura e vascolarizzazione epatica in noduli rigeneranti con struttura e vascolarizzazione anormali. I noduli cirrotici contengono epatociti infetti da virus epatitici, cellule infiammatorie che rilasciano linfocine ed altri mediatori che possono contribuire allo sviluppo di cellule neoplastiche derivanti da differenti linee cellulari. La cirrosi può svolgere un duplice ruolo

nel processo oncogenetico, sia come fattore inducente che come fattore di promozione. Infatti, l'aumentato turnover cellulare secondario al danno necroinfiammatorio cronico e alla conseguente rigenerazione epatocitaria può contribuire direttamente ad aumentare la frequenza di mutazioni genetiche spontanee e successivamente possono selezionarsi cloni cellulari con caratteristiche di tipo neoplastico. In secondo luogo la stimolazione della proliferazione di cellule "iniziate" può promuoverne l'evoluzione verso la neoplasia conclamata.

Ma da quali cellule origina l'HCC? Da epatociti maturi o da cellule staminali (*stem cells*)? Molteplici studi di carcinogenesi chimica nei ratti hanno indotto alcuni autori a concludere che l'HCC origina dalla sdifferenziazione di epatociti maturi attraverso vari passaggi (5, 35-38): le cellule che hanno perso la loro polarità epato-specifica a causa della cirrosi rigenerano in modo anarchico e possono andare incontro ad ulteriori modificazioni fenotipiche definite come *displasia epatocitaria*, che possono preludere alla trasformazione neoplastica. Esistono inoltre nel fegato cellule staminali (*stem cells*) che possono dar vita alle due linee cellulari parenchimali del fegato: epatociti e biliociti. Vi sono alcune evidenze che suggeriscono la possibilità che l'HCC origini dalla proliferazione clonale di tali *cellule ovali* pluripotenti (39) (Figura 2).

Proliferazione cellulare ed eziologia.

Il rischio effettivo di HCC nel malato con cirrosi varia in funzione dell'eziologia della cirrosi, risultando ad esempio elevato in soggetti con infezione da virus epatitici e basso in soggetti con cirrosi biliare primitiva e malattia di Wilson. L'eziologia della cirrosi influenza anche l'età di insorgenza dell'HCC: i pazienti con infezione da HBV sviluppano infatti la neoplasia ad una età più precoce rispetto ai pazienti con epatopatia di altra eziologia (<circa 10-15 anni prima); la coinfezione da parte del virus dell'epatite Delta, HDV, anticipa ulteriormente l'evento neoplastico (40).

Differenti studi hanno dimostrato che il tasso di proliferazione cellulare misurato nel fegato di soggetti con cirrosi epatica correla con il rischio di sviluppare HCC: una più elevata attività proliferativa si associa ad una più elevata incidenza di HCC (41-44). Poiché la cirrosi interviene nel processo oncogenetico attraverso l'aumento del turnover cellulare, nell'ipotesi che l'eziologia della cirrosi influenzi tale meccanismo patogenetico, abbiamo analizzato il rapporto tra eziologia e proliferazione cellulare epatocitaria misurata attraverso l'analisi quantitativa degli AgNORs (silver stained, Ag, Nucleolar Organizer Regions, NORs) in biopsie epatiche ottenute da 4 coorti di 272 soggetti con epatopatia cronica (con e senza cirrosi), parte dei quali hanno sviluppato HCC nel corso del follow-up. L'indice di proliferazione dei soggetti con infezione da HBV è risultato significativamente più elevato di quello dei soggetti con infezione da HCV e di quelli HBsAg/anti-HCV negativi, indipendentemente dalla presenza di cirrosi e dalla coinfezione con HDV, sia nel sottogruppo di soggetti che avevano successivamente sviluppato l'HCC che negli altri pazienti. Abbiamo quindi condotto una ulteriore analisi per valutare l'impatto della pregressa esposizione all'HBV (positività per anti-HBc) in un sottogruppo di soggetti HBsAg negativi. Considerando tutti i pazienti o solo quelli che non avevano sviluppato HCC, gli indici di proliferazione epatocitaria erano simili nei pazienti anti-HBc positivi e in quelli anti-HBc negativi. Tra i pazienti che avevano sviluppato l'epatocarcinoma, invece, i valori di AgNORs risultavano più elevati in quelli senza marcatori dell'HBV che nei soggetti anti-HBc positivi. Questi dati suggeriscono che l'HBV, oltre ad essere un agente inducente, può avere un ruolo addizionale come promotore dell'epatocarcinogenesi, stimolando direttamente la proliferazione epatocitaria indipendentemente dalla presenza di cirrosi. Possiamo perciò ritenere che la pregressa infezione da HBV in soggetti anti-HBc positivi o con HBV-DNA occulto svolga un ruolo trasformante particolarmente efficiente e tale da portare allo

sviluppo della neoplasia anche in assenza di rilevanti stimoli proliferativi promuoventi, come viene suggerito dal riscontro di bassi indici di proliferazione cellulare in questi pazienti. Viceversa in pazienti non esposti in precedenza all'HBV (anti-HBc e HBV-DNA negativi, con o senza infezione da HCV), l'assenza di un agente inducente così efficiente potrebbe richiedere una azione promozionale più consistente affinché si sviluppi l'HCC, come suggerito dal riscontro di più elevati indici di proliferazione in questi soggetti. Queste ipotesi sono in accordo con lo studio retrospettivo multicentrico (riportato più in dettaglio nei paragrafi successivi), che ha dimostrato che il trattamento con interferone alfa riduce l'incidenza di epatocarcinoma in soggetti con cirrosi epatica, ma solo nel sottogruppo di pazienti con infezione da HCV e senza marcatori di pregressa infezione da HBV (45). Se il ruolo oncogenetico dell'HCV è soprattutto indiretto promozionale, mediato dalla necroinfiammazione e dalla rigenerazione cirrotica, o diretto attraverso la stimolazione della proliferazione epatocitaria, possiamo effettivamente spiegare perché l'interferone riduca l'incidenza di epatocarcinoma nei pazienti anti-HCV positivi / anti-HBc negativi attraverso la sua attività antiproliferativa. Tale effetto può essere attenuato invece dal potenziale oncogenetico dell'HBV-DNA presente nei soggetti anti-HCV positivi con pregressa infezione da HBV. Il ruolo della pregressa infezione da HBV nell'oncogenesi dei soggetti con infezione da HCV è dimostrato anche dall'evidenza che nei malati con epatopatia cronica da HCV lo sviluppo del 'HCC è significativamente più elevato nei malati anti-HBc positivi che in quelli anti-HBc negativi (46). Vi sono alcuni dati che dimostrano come l'eziologia della cirrosi e dell'HCC sia in grado di condizionare alcune caratteristiche biologico-cliniche della neoplasia.

Gli epatociti normali e quelli iperplastici e neoplastici sono suscettibili all'azione degli ormoni sessuali (47-50). In particolare l'epatocarcinoma esprime recettori per gli estrogeni nel 50-100% dei casi; su questa base da alcuni anni i farmaci anti-estrogeni sono stati proposti ed utilizzati per il trattamento dell'epatocarcinoma, con risultati contrastanti. Studi condotti allo scopo di verificare il motivo di queste discrepanze nei risultati terapeutici hanno permesso di identificare varianti del recettore per gli estrogeni (51), caratterizzati da una delezione di 140 basi a livello del dominio codificante per il sito di legame con gli estrogeni, e da una conseguente ridotta affinità di legame. Nella mammella la presenza della variante del recettore per gli estrogeni si associa ad un più elevato rischio di sviluppare la neoplasia e ad una scarsa risposta del tumore stesso al trattamento anti-ormonale. Nel fegato (12) è stata riscontrata una prevalenza del recettore mutato più elevata nei maschi rispetto alle femmine e nei soggetti con infezione da HBV rispetto a quelli anti-HCV positivi. Tale distribuzione è simile sia nello stadio precoce della malattia epatica (epatite cronica) sia nelle cellule displastiche e nell'epatocarcinoma. Ciò suggerisce che l'alterazione dei recettori per gli estrogeni possa favorire una proliferazione cellulare incontrollata e quindi contribuire all'epatocarcinogenesi, soprattutto nel sesso maschile e nei soggetti con infezione da HBV.

In uno studio condotto su pazienti con epatopatia cronica da HCV sottoposti a resezione epatica per comparsa di un piccolo epatocarcinoma è stato valutato l'impatto di una pregressa esposizione all'infezione da HBV (positività per anti-HBc) sulle caratteristiche dell'epatopatia e della neoplasia (52). Nei pazienti anti-HBc positivi è stata rilevata una minor prevalenza di cirrosi ($p=0.023$), una minor frequenza di epatocarcinomi ben differenziati ($p=0.021$) ed una sopravvivenza meno lunga ($p=0.022$) rispetto a quanto osservato nei soggetti anti-HBc negativi. Questi dati suggeriscono che l'infezione (anche pregressa) da HBV si associa ad una attività epatocarcinogenetica più efficiente e ad una malattia neoplastica con comportamento più aggressivo ed una prognosi più sfavorevole.

Prevenzione primaria secondaria e terziaria

Per **prevenzione primaria** si intende quella serie di iniziative che in base alla conoscenza dei fattori di rischio per una determinata malattia sono in grado di ridurre l'incidenza in soggetti sani. Si tratta per lo più di vaccini e interventi sullo stile di vita (dieta e fumo) e solo raramente di farmaci.

Per soggetti che sono già portatori di una condizione o malattia predisponente e irreversibile la **prevenzione secondaria** fa riferimento alla capacità di agire efficacemente non solo sui fattori di rischio, ma anche farmacologicamente sulla base delle evidenze degli studi clinici e sui diversi livelli di prova.

Per **prevenzione terziaria** si considera la possibilità di prevenire la recidiva della malattia in malati che sono stati già sottoposti ad un trattamento curativo.

Esistono diversi criteri per graduare la forza delle raccomandazioni cliniche e in questo articolo abbiamo adottato lo schema italiano sviluppato dal Centro per la Valutazione dell'Efficacia nell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS) e riportato dal "PNLG. Manuale Metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. ISS & ASSR, Roma 2002".

1. *Prevenzione primaria.* Essa consiste soprattutto nella prevenzione dell'infezione cronica da HBV infatti la **vaccinazione di massa anti-epatite B** si è dimostrata in grado di ridurre l'incidenza di epatocarcinoma in una popolazione ad elevata endemia di infezione da HBV come quella di Taiwan (Figura 3) (53) (**raccomandazione di forza A**). Oltre che prevenire l'infezione e la malattia da HBV in soggetti sani, la vaccinazione anti-epatite B può limitare il rischio oncogenetico HBV correlato anche in soggetti con epatopatia cronica da altra eziologia (ad esempio nei pazienti con epatite cronica C). Non esistono però prove ottenute da studi clinici che dimostrino la riduzione effettiva del rischio di HCC indotta dalla vaccinazione anti epatite B. E' altrettanto vero però che nessuno oggi si butterebbe dall'aereo senza paracadute nonostante non ci siano studi clinici prospettici controllati che ne dimostrino l'efficacia. Lo stesso discorso vale per la raccomandazione di uno stile di vita personalizzato che limiti il peso corporeo (57), miri a ridurre il rischio della steatosi epatica e dell'accumulo di ferro (abolizione o riduzione dell'introduzione alcolica) e del fumo. A tali raccomandazioni non possono essere riconosciuti livelli di prova sostenibili sulla base della semplicistica visione *evidence based* (esistono solo lavori retrospettivi e con evidenze indirette), ma sono certamente credibili sul piano del buon senso di chi ha una lunga esperienza di pratica clinica (**raccomandazione di forza B**).
2. *Prevenzione Secondaria.* Essa consiste innanzitutto nel **trattamento antivirale con interferone alfa dell'epatite cronica B,C e D**. I dati ad oggi disponibili indicano che nei pazienti che rispondono alla terapia e mantengono la risposta dopo sospensione del trattamento (risposta sostenuta) è possibile bloccare o ritardare significativamente l'evoluzione dell'epatite cronica verso la cirrosi (54). La forza di tale raccomandazione è quindi di **grado A**. I livelli di prova che la stessa terapia è ancora in grado di bloccare l'evoluzione della **cirrosi** verso l'epatocarcinoma nei malati in cui l'epatite cronica è già evoluta in cirrosi sono più deboli (non ottenute da studi clinici o da revisioni sistematiche di studi randomizzati). Nei soggetti con epatite cronica virale che hanno già sviluppato la cirrosi, il trattamento con interferone può ridurre l'attività necroinfiammatoria e lo stimolo proliferativo. Per quanto riguarda la cirrosi da HBV, è stato condotto uno studio EUROHEP su pazienti HBeAg positivi seguiti per un periodo medio di 7 anni: nei soggetti che erano andati incontro a remissione della malattia (sieroconversione ad anti-HBe e normalizzazione delle transaminasi) sia spontaneamente che dopo trattamento con IFN, l'incidenza di HCC e la mortalità sono risultati significativamente inferiori che nei soggetti con persistenza di malattia; in

particolare nessuno dei 27 pazienti con remissione dopo trattamento aveva avuto progressione verso HCC e morte, mentre tali eventi si erano verificati in 3 dei 21 pazienti con remissione spontanea (Figura 4) (55). La maggior parte degli studi pubblicati riguarda tuttavia pazienti cirrotici trattati con interferone per l'epatite cronica C, e i risultati ottenuti appaiono tra loro discordanti. Ciò suggerisce l'ipotesi che l'interferone sia efficace nel ridurre il rischio di HCC solo in un sottogruppo di pazienti con cirrosi e che tale sottogruppo essendo rappresentato diversamente negli studi su singole casistiche regionali abbia determinato la variabilità dei risultati. Abbiamo valutato tale ipotesi in un ampio studio retrospettivo condotto su 925 pazienti con cirrosi epatica compensata (Child-Pugh A) provenienti da diverse aree geografiche (Italia e Argentina) (45). Abbiamo individuato i principali fattori associati allo sviluppo dell'HCC mediante un'analisi multivariata: il sesso ($p=0.0001$), l'età ($p=0.0001$) e i segni di ipertensione portale ($p=0.0003$) costituivano fattori predittivi significativi per lo sviluppo di HCC. La necroinfiammazione (grading istologico) ($p=0.1671$) e i segni di accumulo di ferro ($p=0.2091$) costituivano variabili borderline. Abbiamo quindi confrontato i pazienti trattati con interferone e i pazienti non trattati (seguiti contemporaneamente negli stessi centri clinici) dopo matching per le suddette variabili e per gli anni di malattia dalla prima diagnosi istologica di cirrosi. Complessivamente abbiamo osservato un rischio relativo per lo sviluppo di HCC di 1.991 ($p=0.0256$) nei pazienti non trattati rispetto ai trattati. Analizzando separatamente i pazienti con infezioni da HCV e HBV (con o senza HDV, senza HCV), abbiamo riscontrato un rischio relativo (non trattati verso trattati) significativamente superiore [RR=3.141, $p=0.0035$] nei pazienti con infezione da HCV. Abbiamo analizzato se si potevano evidenziare comportamenti diversi tra i pazienti con HCV, precedentemente esposti all'infezione da HBV (anti-HBc positivi) e i pazienti con HCV senza precedente esposizione ad HBV (anti-HBc negativi). L'analisi statistica, stratificando per tale variabile, non ha evidenziato un rischio relativo significativo (RR=1,531, $p=0.5117$) nel gruppo anti-HCV positivo/anti-HBc positivo. Nei pazienti anti-HCV positivi, ma anti-HBc negativi è stato invece osservato un rischio relativo (non trattati rispetto a trattati) altamente significativo (RR = 6.284, $p=0.007$). In conclusione il trattamento con interferone può ridurre l'incidenza (o comunque ritardare lo sviluppo) dell'HCC in soggetti con cirrosi da HCV senza pregressa esposizione all'HBV. Nei soggetti con infezione da HBV in corso o pregressa il trattamento con interferone deve essere effettuato precocemente, prima che si sia instaurata la cirrosi. Per verificare la correttezza di tale impostazione occorrerebbe effettuare adeguati studi prospettici. In considerazione quindi del fatto che i risultati indicativi di un impatto favorevole significativo esistono, ma provengono da molti studi retrospettivi la forza di questa raccomandazione terapeutica è di **grado B**. Mancano invece i livelli di prova che gli **antivirali non interferonici** (antivirali analoghi dei nucleosidi o nucleotidi) siano in grado di produrre effetti simili all'interferone in quanto sono ancora insufficienti le evidenze di studi a lungo termine nei pazienti trattati. Esiste quindi una sostanziale incertezza a favore o contro per questa raccomandazione (**forza C**).

3. **Prevenzione Terziaria.** Il trattamento dell'epatocarcinoma mediante **trapianto di fegato** presenta una sostanziale capacità curativa e ha un'elevata forza di raccomandazione con il minor rischio di recidiva oggi possibile (**raccomandazione di forza A**). La **resezione segmentaria** del fegato attuata secondo i criteri di Milano (vedi altri capitoli di questa pubblicazione) è supportata da studi clinici prospettici con livelli di prova convincenti di tipo I, ma il livello di raccomandazione rimane di un grado inferiore (**forza B**) a quella del trapianto in quanto la resezione va attentamente considerata in accordo alle indicazioni delle linee guida suggerite nel capitolo specifico. L'ablazione di porzioni anche rilevanti di parenchima epatico

non elimina infatti il substrato cancerogeno del fegato che già ha generato il tumore e anzi lo sottopone a un nuovo potente stimolo rigenerativo a rischio di precipitare nuove lesioni nel parenchima epatico residuo. Le ablazioni del nodo neoplastico di tipo meno invasivo della resezione (**Termoablazione, alcolizzazione**, etc.) riducono il rischio suddetto, ma hanno anche un livello più basso di potenzialità di ablazione radicale come dimostrano le verifiche anatomopatologiche di efficacia ablativa nei fegati espianati a malati trattati in precedenza con queste procedure e successivamente sottoposti a trapianto di fegato. Per tale raccomandazione esiste una sostanziale incertezza (**forza C**) che dipende a nostro parere soprattutto dalla competenza ed esperienza dell'operatore. Per quanto riguarda il trattamento chemioterapico adiuvante preventivo della recidiva di epatocarcinoma l'unica terapia che pare promettente è ancora la terapia con interferone alfa anche se esiste una consistente incertezza sulla raccomandazione (forza C, mancano prove convincenti di tipo I e II). L'esecuzione di ogni altra terapia (**chemioterapia** di vario tipo) non è raccomandabile in quanto mancano le prove ottenute da studi o basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in Linee Guida o Consensus Conference (**forza D**). Inoltre l'esecuzione di procedure o **terapie potenzialmente tossiche per il parenchima epatico residuo** è fortemente sconsigliata (**forza E**).

Nel soggetto con epatocarcinoma e cirrosi la sopravvivenza spontanea e quella dopo trattamento sono condizionate non solo dalle caratteristiche della neoplasia (biologia del tumore, estensione, interessamento vascolare, presenza di metastasi), ma anche da quelle della cirrosi: eziologia, persistenza di attività di malattia, entità della riserva funzionale residua, entità dell'ipertensione portale. Pertanto nell'impostazione delle scelte terapeutiche, e conseguentemente dell'iter diagnostico propedeutico, occorre tenere presente che la valutazione di tutti i fattori prognostici va calibrata a livello del singolo paziente. Tale capacità fa parte del repertorio esclusivo degli operatori più esperti ed è acquisibile solo con anni di pratica medica e non può essere certamente conseguita dalla semplice lettura di una linea guida che serve come lo specchietto retrovisore per chi *guidatore incerto nella città sconosciuta* cerca di evitare il *tamponamento* o meglio scelte terapeutiche non adeguate e al di sotto dei livelli essenziali dell'assistenza.

Ci pare quindi utile concludere il capitolo analizzando sinteticamente gli obiettivi e le strategie dei diversi trattamenti dell'epatocarcinoma, proposti negli altri capitoli al fine del progetto di cura e prevenzione della recidiva nel singolo malato.

La personalizzazione della cura del malato per prevenire la recidiva

L'epatocarcinoma associato a cirrosi insorge come complicanza della malattia epatica cronica e ha caratteristiche di comportamento diverse dalle altre neoplasie che insorgono su un organo sano. La sopravvivenza del malato è influenzata significativamente dalla cirrosi stessa e fortunatamente esiste almeno uno studio (58) che dimostra che l'applicazione di criteri standardizzati per la diagnosi e stadiazione dell'epatocarcinoma e la corretta selezione dei pazienti al trattamento, secondo validati criteri di prognosi ha aumentato la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma in modo significativo (90% a cinque anni, 24). Il trattamento del carcinoma epatocellulare non può perciò avere come obiettivo la semplice eliminazione fisica della neoplasia, ma deve mirare principalmente al miglioramento della sopravvivenza del paziente e al mantenimento di una accettabile qualità di vita. Occorre infatti considerare che trattamenti ablativi della neoplasia troppo aggressivi possono essere causa di prematuro scompenso epatico e addirittura di prematura morte del paziente, inoltre essi (ad eccezione del trapianto) non inducono alcun miglioramento

della cirrosi, che costituisce il principale fattore di rischio per la comparsa di nuove lesioni neoplastiche. Solo un approccio personalizzato e multimodale alla cura può risultare utile al malato.

- ◆ Il primo quesito al quale bisogna rispondere nell'approccio terapeutico al paziente con epatocarcinoma associato a cirrosi è quello relativo alla sua elegibilità al trapianto di fegato. L'elegibilità al trapianto è condizionata dallo stadio della neoplasia, dall'età del paziente, dalla presenza di patologie concomitanti e dal quadro clinico complessivo. Quando questi criteri sono rispettati, la modalità con cui è stata effettuata la diagnosi influenza l'esito del trapianto: infatti i soggetti in cui l'epatocarcinoma è stato evidenziato nel corso del monitoraggio periodico dell'epatopatia cronica presentano una prognosi più favorevole rispetto ai pazienti con diagnosi occasionale di neoplasia e cirrosi.

Nei pazienti non elegibili al trapianto di fegato occorre considerare le metodiche di trattamento alternative. E' indicato asportare chirurgicamente o trattare con terapie ablative alternative la lesione neoplastica quando ciò è possibile senza incidere negativamente sulla funzionalità epatica residua e sull'ipertensione portale. In alcuni casi è necessario combinare più metodiche ablative oppure eseguire un approccio in diverse fasi con diversi interventi terapeutici, in base alle caratteristiche della neoplasia, alla riserva funzionale epatica e al tipo di risposta al trattamento. Ad esempio nel caso di un singolo nodo di HCC si può inizialmente intervenire con metodiche ablative (singole o combinate); tuttavia, qualora si evidenzia una risposta terapeutica insoddisfacente o una tendenza a rapida evoluzione della lesione, si può decidere di resecare il nodulo (compatibilmente con la sede del nodo e con il grado di compromissione funzionale epatica). Tale *approccio multimodale* permette di ottimizzare l'intervento terapeutico nel singolo paziente, bilanciandone i rischi in funzione dell'esigenza di radicalità del trattamento, della diffusione e dell'aggressività della neoplasia e dello stadio della concomitante cirrosi.

- ◆ Nei casi in cui non è possibile la terapia ablativa del tumore è possibile eseguire tentativi di trattamenti "palliativi" farmacologici, che mirano a "contenere" la crescita neoplastica, ma ciò deve essere eseguito solo nell'ambito di studi clinici.

Opzioni terapeutiche

Trapianto.

Rappresenta il trattamento di scelta, ove eseguibile, in quanto permette di asportare la neoplasia e di sostituire il fegato cirrotico, che costituisce la condizione predisponente alla neoplasia.

Trattamento ablativo

Fra le terapie ablative, l'*alcolizzazione* e la *termoablazione* consentono un trattamento più selettivo sulla lesione nodulare con un basso rischio di compromissione della funzionalità residua epatica; la *resezione chirurgica* garantisce la migliore radicalità, ma può presentare un maggior impatto sulla riserva funzionale epatica ed inoltre induce una stimolazione della rigenerazione cellulare che può aumentare il rischio di comparsa di nuove lesioni. La resezione chirurgica trova indicazione in soggetti con neoplasia molto circoscritta, in particolare se superficiale, e ottima riserva funzionale epatica ed in quelli in cui prevale l'effetto "massa" della neoplasia, soprattutto nei casi in cui la cirrosi sottostante riconosce una causa non virale o comunque non più attiva (ad esempio, cirrosi alcolica dopo sospensione dell'introduzione di alcol): in tal caso infatti vi è un minor rischio di comparsa di nuove lesioni neoplastiche. La *chemioembolizzazione* permette una riduzione della massa neoplastica (sporicamente la totale ablazione), ma può essere

gravata da rilevanti complicanze, ad esempio l'insufficienza funzionale epatica acuta (soprattutto se applicata con limitata selettività) e l'ascessualizzazione della lesione trattata.

Trattamento farmacologico

Non sono attualmente disponibili farmaci che abbiano dimostrato elevata efficacia. I classici farmaci antiproliferativi sono poco attivi sull'HCC e presentano elevata tossicità epatica: nuovi farmaci con minor tossicità epatica potrebbero essere utili nel trattamento di lesioni a rapida evoluzione o con atteggiamento infiltrativo in soggetti con buona riserva funzionale epatica. L'utilizzo dei farmaci antiormonali come il tamoxifene ed il megestrolo ha prodotto risultati contrastanti: esso potrebbe tuttavia essere ottimizzato attraverso la caratterizzazione dei recettori per gli estrogeni nel tessuto neoplastico. Studi prospettici in corso dovrebbero fornire una indicazione più precisa in futuro, ma vi sono già dati a favore di una efficacia del megestrolo nel ridurre la velocità di crescita della neoplasia e nell'incrementare la sopravvivenza in soggetti con recettori per gli estrogeni mutati (56). E' possibile che farmaci inibitori dell'angiogenesi e farmaci che agiscono promuovendo la differenziazione cellulare possano permettere un controllo della neoplasia senza rilevanti effetti collaterali e tossici: mancano tuttavia studi rilevanti in proposito. Infine il trattamento farmacologico con interferone e farmaci antiormonali può trovare indicazione dopo una terapia ablativa, allo scopo di ridurre il rischio o ritardare la comparsa di nuove lesioni, migliorando quindi la sopravvivenza. Anche in questo caso sono necessari studi clinici controllati che ci permettano di porre indicazioni precise.

Bibliografia

1. Boone CW, Kelloff GJ, Steele VE (1992) Natural history of intraepithelial neoplasia in humans with implications for cancer chemopreventive strategy. *Cancer Res*, 52:1651-1659.
2. Pitot HC (1993) The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer*, 72:962-970.
3. Vogelstein B., Kinzler KW (1993) The multistep nature of cancer. *Trends Genet*, 9:138-141.
4. Dragan YP, Pitot HC (1992) The role of the stages of initiation and promotion in phenotypic diversity during hepatocarcinogenesis in the rat. *Carcinogenesis*, 13:739-750.
5. Goldsworthy TL, Hanigan MH, Pitot HC (1986) Model of hepatocarcinogenesis in the rat - contrasts and comparisons. *CRC Crit Rev Toxicol* 17:61-89.
6. Hanson KD, Shichiri M, Follansbee MR, Sedivy JM (1994) Effects of c-myc expression on cell cycle progression. *Mol Cell Biol*, 14:5748-5755.
7. Nagy P, Evarts RP, Marsden E, Roach J, Thorgeirsson SS (1988). Cellular distribution of c-Myc transcript during chemical hepatocarcinogenesis in rats. *Cancer Res*, 48:5522-5527
8. Cote GJ, Lastra BA, Cook JR, Huang DP, Chiu JF (1985) Oncogene expression in rat hepatomas and during hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett* 26:121-127
9. Beer DG, Schwarz M, Sawada N, Pitot HC (1986) Expression of H-ras and c-myc protooncogenes in isolated gamma-glutamyl transpeptidase-positive rat hepatocytes and in hepatocellular carcinomas induced by diethylnitrosamine. *Cancer*, 46:2435-2441
10. Grasl-Kraupp B, Bursch W, Ruttkay-Nedecky B, Wagner A, Lauer B, Schulte-Hermann R (1994) Food restriction eliminates preneoplastic cell through apoptosis and antagonizes carcinogenesis in rat liver. *Proc Nat Acad Sci USA*, 91:9995-9999
11. Fausto N (1991) Growth factors in liver development, regeneration and carcinogenesis. *Prog Growth factor Res*, 3:219-234
12. Villa E, Dugani A, Moles A, Camellini L, Grottola A, Buttafuoco P, Merighi A, Ferretti I, Esposito P, Miglioli L, Bagni A, Troisi R, De Hemptinne B, Praet M, Callea F, Manenti F. (1998) Variant liver estrogen receptor transcripts already occur at an early stage of chronic liver disease. *Hepatology* 27 (4):983-988.
13. Biggs JR, Fraft AS (1995) Inhibitors of cyclin-dependent kinase and cancer. *J Mol Med*,73:509-514
14. Yang D, Alt E, Rogler CE (1993) Coordinate expression of N-myc 2 and Insuline-like growth factor II in precancerous altered hepatic foci in woodchuck hepatitis virus carriers. *Cancer Res* 53:2020-2027
15. Hembrough TA, Vasudevan J, Alietta MM et al (1995) Insulin-like growth factor II regulation of gene expression in rat and human hepatomas. *J Cell Physiol* 162:36-43.
16. Webber EM, FitzGerald MJ, Brown PI et al (1993) Transforming growth factor-alpha expression during liver regeneration after partial hepatectomy and toxic injury, and potential interactions between transforming growth factor-alpha and hepatocyte growth factor. *Hepatology*, 18:1422-1431
17. Kern SE, Pietenpol JA, Thiagalingam S et al (1992) Oncogenetic forms of p53 inhibit p53-regulated gene expression. *Science*, 256:827-830
18. Bressac B., Galvin KM, Liang TJ et al (1990) Abnormal structure and expression of p53 gene in human hepatocellular carcinoma. *Proc Acad Sci USA*, 87:1973-1977
19. Slagle BL, Lee TH, Butel JS (1992) Hepatitis B virus and Hepatocellular carcinoma. *Prog Med Virol*, 39:167-203
20. Brechot , Pource; C, Louis A et al. (1980) Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA in human hepatocellular carcinoma. *Nature*,286:533-535
21. Nagaya T, Nakamura T., Tokino T et al (1987) The mode of hepatitis B virus DNA integration in chromosomes of human hepatocellular carcinoma. *Genet Dev* 1:773-782
22. Hsu TY, Moroy T., Etiemble J et al (1988) Activation of c-myc by woodchuck hepatitis virus infection in hepatocellular carcinoma. *Cell*, 55:627-635
23. Aufiro B, Schneider RJ (1990) The hepatitis B virus X gene product transactivates both RNA polymerase II and III promoters. *EMBO J* 9: 497-504
24. Kekule AS, Lauer U, Meyer M et al (1990) The preS2/s region of integrated hepatitis B virus DNA encodes a transcriptional activator. *Nature*, 343:457-460
25. Paterlini P, Bréchet C (1991) The detection of hepatitis B virus (HBV) in HBsAg negative individuals with primary liver cancer. *Dig Dis Sci* 36(8):1122-9
26. Bréchet C, Thiers V, Kremsdorf D, Bertrand N, Pol S, Paterlini-Bréchet P (2001) Persistent Hepatitis B Virus Infection in Subjects Without Hepatitis B Virus Surface Antigen: Clinically Significant or Purely "Occult"? *Hepatology* 34(1):194-203.

27. Tanaka S, Takenaka K, Matsumata T, Mori R, Sugimachi K. (1996) Hepatitis C virus replication is associated with expression of transforming growth factor- α and insulin-like growth factor-II in cirrhotic livers. *Dig Dis Sci* 41(1):208-15.
28. Ray RB, Martin Lagging L, Meyer K, Ray R. (1995) Hepatitis C virus core protein cooperates with ras and transforms primary rat embryo fibroblasts to tumorigenic phenotype. *J Virol* 70:4438-4443.
29. Wan Kim D, Suzuki R, Harada T, Saito I, Miyamura T. (1994) Trans-suppression of gene expression by Hepatitis C Viral core protein. *Jpn J Med Sci Biol* 47:211-220.
30. Ray RB, Meyer K, Steele R, Shrivastava A, Aggarwal BB, Ray R. (1998) Inhibition of tumor necrosis factor (TNF- α)-mediated apoptosis by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem* 273(4):2256-2259.
31. Ray RB, Meyer K, Ray R. (1996) Suppression of apoptotic cell death by hepatitis C virus core protein. *Virology* 226:176-182.
32. Ruggieri A, Harada T, Matsuura Y, Miyamura T. (1997) Sensitization to Fas-mediated apoptosis by hepatitis C virus core protein. *Virology* 229(1):68-76.
33. Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Ishibashi K, Matsuura Y, Kimura S, Miyamura T, Koike K. (1998) The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 4(9):1065-1067.
34. Sakamuro D, Furukawa T, Takegami T. (1995) Hepatitis C virus nonstructural protein NS3 transforms NIH 3T3 cells. *J Virol* 69:3893-3896.
35. Pitot HC, Sirica AE (1980) The stages of initiation and promotion in hepato-carcinogenesis. *Biochem Biopsy Acta* 605:191-203.
36. Bannasch P. (1984) Sequential cellular changes during chemical carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 108:11-22.
37. Rabes HM (1983) Development and growth of early preneoplastic lesions induced in the liver by chemical carcinogens. *J Cancer Res Clin Oncol* 106:85-92.
38. Farber E, Sarma DSR (1987) Biology of disease: Hepatocarcinogenesis: A dynamic cellular perspective. *Lab Invest* 56:4-22.
39. Sell S, Dunsford HA (1989) Evidence for the stem cell origin of hepatocellular carcinoma and colangiocarcinoma. *Am J Pathol* 134:1347-1363.
40. Oliveri F, Colombatto P, Derenzini M, Trere` D, Papotti M, David E, Negro F, Bellati G, Ideo G, D'Acquino M, Michieletto L, Verme G, Bonino F, Brunetto MR (1993) Hepatocellular Carcinoma: Pathogenetic implications of hepatitis Delta Virus. *Prog. Clin. Biol. Res.* 382:165-170.
41. Derenzini M, Trere` D, Oliveri F, David E, Colombatto P, Bonino F et al (1993) Is high AgNOR quantity in hepatocytes associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease? *J Clin Pathol* 46:727-9.
42. Borzio M, Trere` D, Borzio F, Ferrari AR, Bruno S, Roncalli M et al (1998) Hepatocyte proliferation rate is a powerful parameter for predicting hepatocellular carcinoma development in liver cirrhosis. *Mol Pathol* 51(2):96-101.
43. Ballardini G, Groff P, Zoli M, Bianchi G, Giostra F, Francesconi R et al. (1994) Increased risk of hepatocellular carcinoma development in patients with cirrhosis and with high hepatocellular proliferation. *J Hepatol* 20(2):218-22.
44. Tarao K, Ohkawa S, Shimizu A, Harada M, Nakamura Y, Ito Y et al. (1994) Significance of hepatocellular proliferation in the development of hepatocellular carcinoma from anti-hepatitis C virus-positive cirrhotic patients. *Cancer* 73(4):1149-54.
45. International Interferon- α Hepatocellular Carcinoma Study Group. (1998) Effect of interferon- α on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Lancet* 351:1535-39.
46. Chiba T, Matsuzaki Y, Abei M, Shoda J, Tanaka N, Osuga T et al. (1996) The role of previous hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 91(6):1195-1203.
47. Iqbal MJ, Wilkinson ML, Johnson PJ, Williams R (1983) Sex steroid receptor proteins in foetal, adult and malignant liver tissue. *Br J Cancer* 48:791-796.
48. Ohnishi S, Murakami T, Moriyama T et al. (1986) Androgen and estrogen receptors in hepatocellular carcinoma and in the surrounding liver tissue. *Hepatology* 6:440-443.
49. Nagasue N, Ito A, Yukaya H, Ogawa Y (1986) Estrogen receptors in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 57:87-91.

50. Pacchioni D, Papotti M, Andorno E, Bonino F, Mondardini A, Oliveri F, Brunetto M, Bussolati G, Negro F (1993) Expression of estrogen receptor mRNA in tumorous and non-tumorous liver tissue as detected by in situ hybridization. *J Surg Oncol (Suppl)* 3:14-17.
51. Villa E, Dugani A, Camellini L et al. (1996) Type of oestrogen receptors (ERs) determines response to anti-oestrogen therapy. *Ital J Gastroenterol* 28(2):238.
52. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Tsukamoto T, Hamba H et al. (1999) Clinical significance of prior hepatitis B virus infection in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer* 86(5):793-798.
53. Huang K et Lin S (2000) Nationwide vaccination: a success story in Taiwan. *Vaccine* 18(Suppl 1):S35-8.
54. Hagiwara H, Hayashi N, Kasahara A et al. (1996) Long term biochemical and virological response to natural interferon-alpha in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 41:1001-1007.
55. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW (1997) Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP)*. *Hepatology* 26(5):1338-42.
56. Villa E, Ferretti I, Grottola A, Buttafoco P, Buono MG, Giannini F, Manno M, Bertani H, Dugani A, Manenti F. (2001) Hormonal therapy with megestrol in inoperable hepatocellular carcinoma characterized by variant oestrogen receptors. *Br J Cancer* 84(7):881-5.
57. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K and Thun M-J (2003) Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a prospectively studied cohort of U.S. Adults *N Engl J Med* 348:1625-1638
58. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, Morabito A, de Franchis R, Colombo M. (2004) Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 126:1005-14

Legenda Figure

Figura 1

L'epatocarcinogenesi: un processo multifasico

Figura 2

Origine cellulare dell'HCC

Figura 3

Vaccinazione anti-epatite B e incidenza di Epatocarcinoma in Taiwan

Figura 4

Evoluzione dell'epatite cronica B HBeAg positiva in pazienti con cirrosi (Studio EUROHEP)

Figura 5

La funzionalità epatica residua condiziona l'approccio terapeutico all'epatocarcinoma

Figura 1
L'epatocarcinogenesi: un processo multifasico

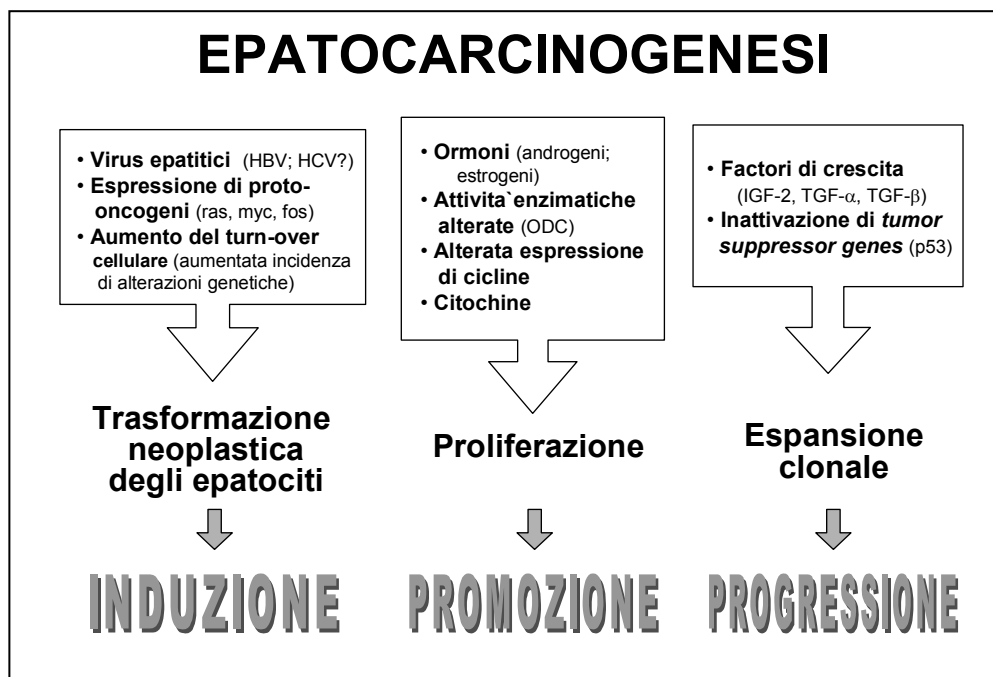


Figura 2
Origine cellulare dell'HCC

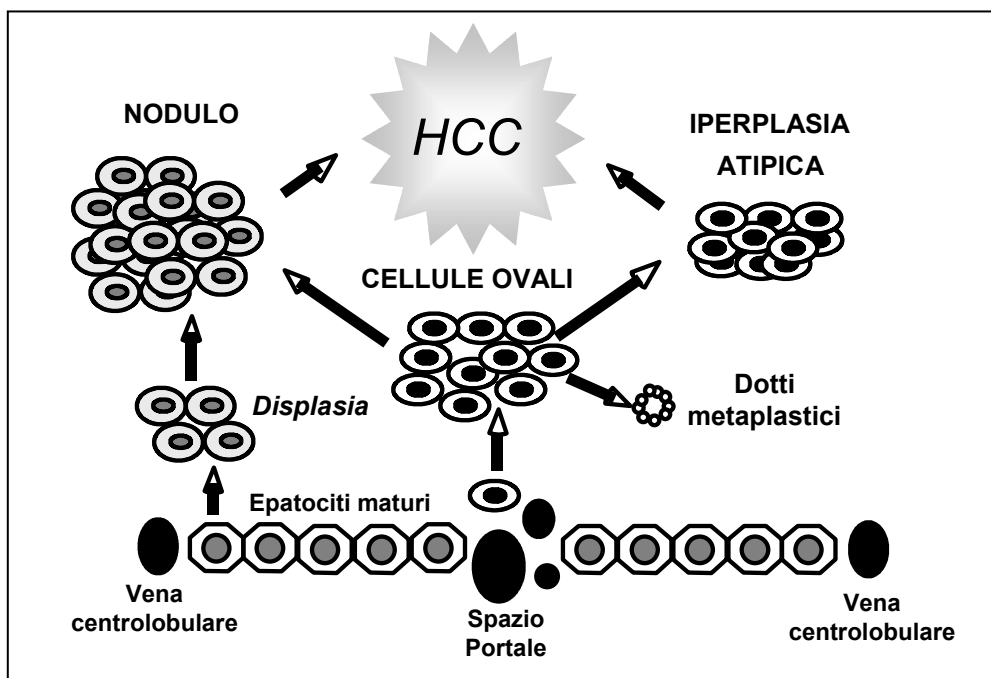


Figura 3

Vaccinazione anti-epatite B e incidenza di Epatocarcinoma in Taiwan

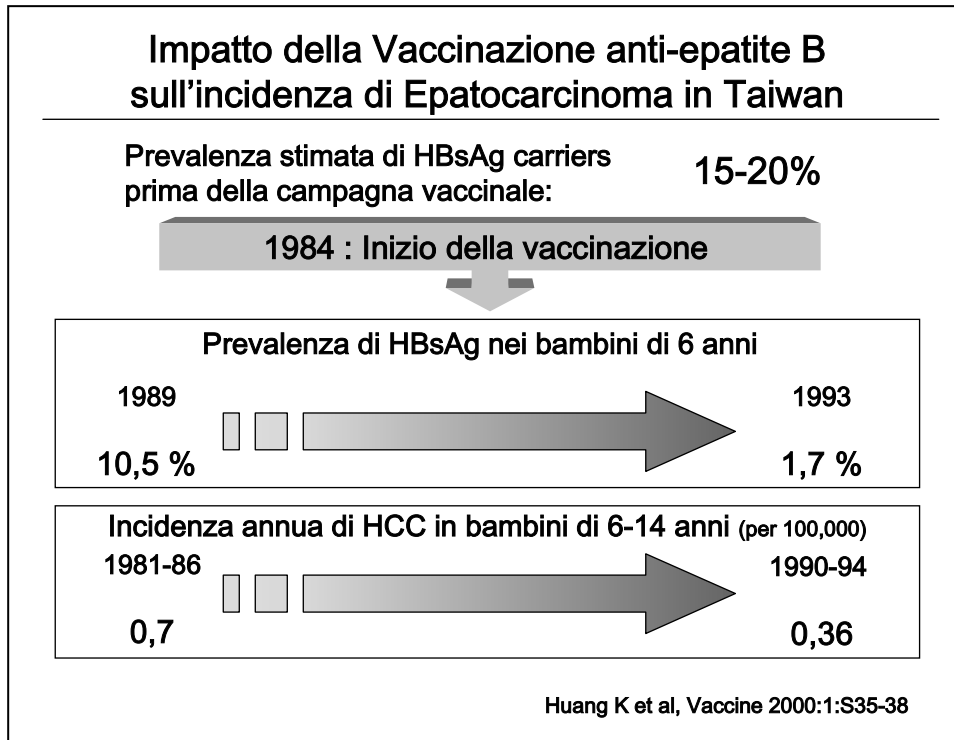


Figura 4

Evoluzione dell'epatite cronica B HBeAg positiva in pazienti con cirrosi (Studio EUROHEP)

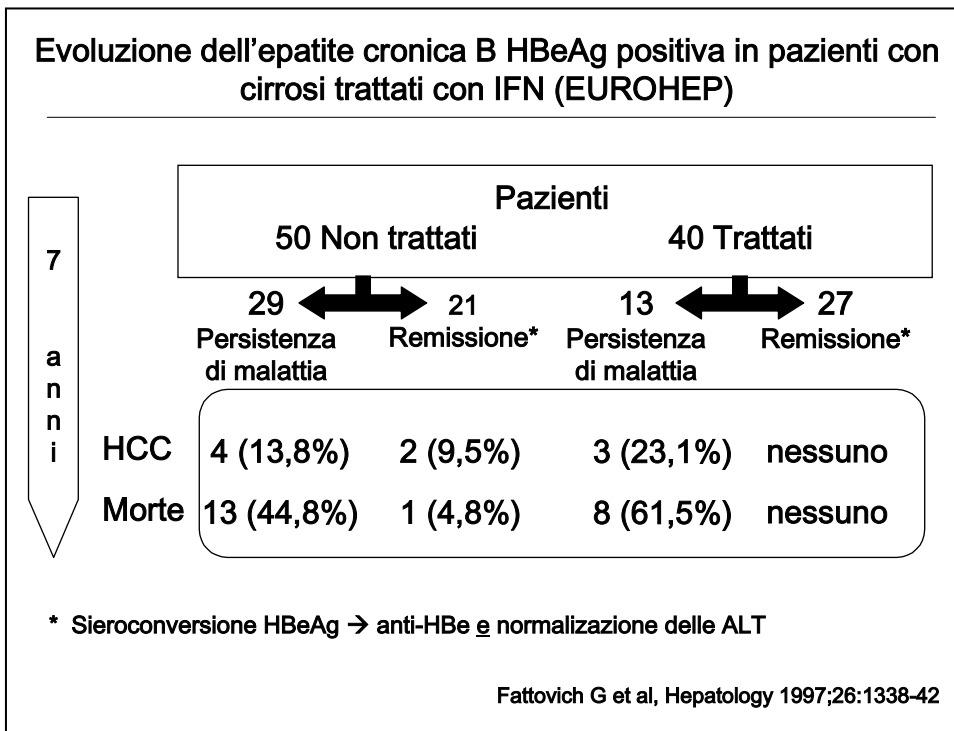


Figura 5
La funzionalità epatica residua condiziona l'approccio terapeutico all'epatocarcinoma

