

Rischio di carcinoma epatocellulare in soggetti con infezione cronica da virus dell'epatite B

G.Bartolozzi

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Membro della commissione nazionale vaccini

Più di 350 milioni di persone nel mondo sono infettate con il virus dell'epatite B (HBV). Questo è particolarmente vero a Taiwan (Formosa), dove l'infezione è acquisita in generale nel periodo perinatale o precocemente durante l'infanzia. I soggetti con infezione cronica da HBV sono a elevato rischio di sviluppare una cirrosi epatica, un'insufficienza del fegato e un carcinoma epatocellulare. Dal 15 al 40% di questi soggetti sviluppa queste gravi complicanze durante la loro vita.

Il virus dell'epatite B non è direttamente citopatico, per cui lo sviluppo del carcinoma epatocellulare in soggetti con epatite B cronica è un processo multifattoriale che comprende l'interazione fra ospite e fattori ambientali, quali: sesso, età, fumo di sigaretta, consumo di alcol, carcinogeni chimici, fattori ormonali e suscettibilità genetica.

La sieropositività per HBsAg è uno dei più importanti fattori di rischio per epatocarcinoma: questo rischio va da 5 a 98 volte.

In uno studio, eseguito a Taiwan è stata studiata la relazione fra livelli sierici di DNA HBV e carcinoma epatocellulare (Chen C-J, Yang H-I, Su J et al. **Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. N Engl J Med 2006, 2005:65-73**). Il rischio è risultato maggiore nei soggetti HBsAg e HBeAg positivi, in confronto a soggetti solo HBsAg positivi (rapporto di rischio relativo di 60,2 contro 9,6) e soggetti negativi sia per HBsAg che HBeAg. L'aumentato rischio di epatocarcinoma in soggetti HBeAg positivi rimane significativamente in rapporto con il livello di alanina-aminotransferasi (ALT) e la presenza di cirrosi epatica.

Per questo studio sono stati seguiti 3.653 soggetti sieropositivi per HBsAg e sieronegativi per anticorpi contro il virus dell'epatite C (HBC), reclutati fra il 1991 e il 1992. Lo scopo dello studio è stato quello di determinare il gradiente biologico del rischio di carcinoma epatocellulare a seconda:

- Del livello di HBV DNA al momento dell'entrata nella ricerca, aggiustato per altri fattori di rischio, come l'età, il sesso, il fumo di sigaretta, il consumo di alcol, la sieropositività per HBeAg, il livello di ALT e la presenza di cirrosi epatica, al momento di entrare nello studio e

- Persistente elevazione dell'HBV DNA ai controlli successivi.

Durante lo studio vi furono 164 casi di carcinoma epatocellulare e 346 morti durante un periodo di controllo di 11,4 anni e di 41.779 persone-anni. L'incidenza del carcinoma epatocellulare aumentò con il livello di HBV DNA al momento dell'entrata nello studio in un rapporto dose-risposta che va da 108/100.000 persone anno per un livello di HBV DNA di meno di 300 copie di virus/mL a 1152/100.000 persone con un livello di DNA HBV di un milione/mL di copie o più. La corrispondente percentuale d'incidenza cumulativa fu di 1,3% e di 14,9%. Il gradiente biologico del carcinoma epatocellulare, secondo il livello sierico di HBV DNA, rimase significativo ($P < 0,001$) dopo aver tenuto conto del sesso, dell'età, del fumo di sigaretta, del consumo di alcol, del livello di ALT e della presenza di cirrosi epatica, al momento dell'entrata nello studio. La relazione dose/risposta fu più evidente per i partecipanti sieronegativi per HBeAg, ALT a livelli normali e nessun segno di cirrosi epatica, al momento dell'ingresso nella ricerca. I partecipanti con persistente elevazione dell'HBV DNA durante i controlli furono a più alto rischio di carcinoma epatocellulare.

Un elevato livello di HBV DNA (≥ 10.000 copie/mL) rappresenta un elevato rischio predittivo di carcinoma epatocellulare, indipendente dalla presenza di HBeAg, livello di ALT e cirrosi epatica. I partecipanti a questo studio non ricevettero alcun trattamento antivirale con interferon alfa o analoghi nucleoside-nucleotide. I soggetti studiati quindi rappresentano una coorte nella quale è stato possibile seguire la storia naturale dell'infezione.

Questo studio, sulla base della relazione fra livelli di DNA HBV e carcinoma epatocellulare, indica la necessità del trattamento antivirale nei soggetti con un livello di 10.000/mL HBV DNA copie o superiore. E' d'altra parte importante poter disporre di nuovi agenti antivirali, capaci di abbassare il numero delle copie di HBV DNA.

Un'importante considerazione va riservata alla relazione fra genotipo dell'HBV e rischio di carcinoma epatocellulare a Taiwan: in questa isola i genotipi B e C sono quelli predominanti. Il sierotipo C si associa a più alti livelli di DNA HBV.