

EPATOCARCINOMA

Prof. A. Stefanati

Sez. Igiene e Medicina del Lavoro



Epidemiologia e fattori di rischio dell'epatocarcinoma

- **ALTA FREQUENZA IN: ASIA E AFRICA Sub-sahariana (in queste aree l'HCC rappresenta circa il 40% delle neoplasie e colpisce soprattutto i giovani)**
- **RAPPORTO MASCHIO/FEMMINA: 2 a 1 in Italia; 6 a 1 in Asia e Africa**
- **EPATOCARCINOMA : 85-90% DELLE NEOPL. EPATICHE**
- **COLANGIOCARCINOMA: 5 - 15%**
- **Rapporto metastasi/tum. primitivo: 30 a 1 paesi occidentali; 0,7 a 1 in Africa**

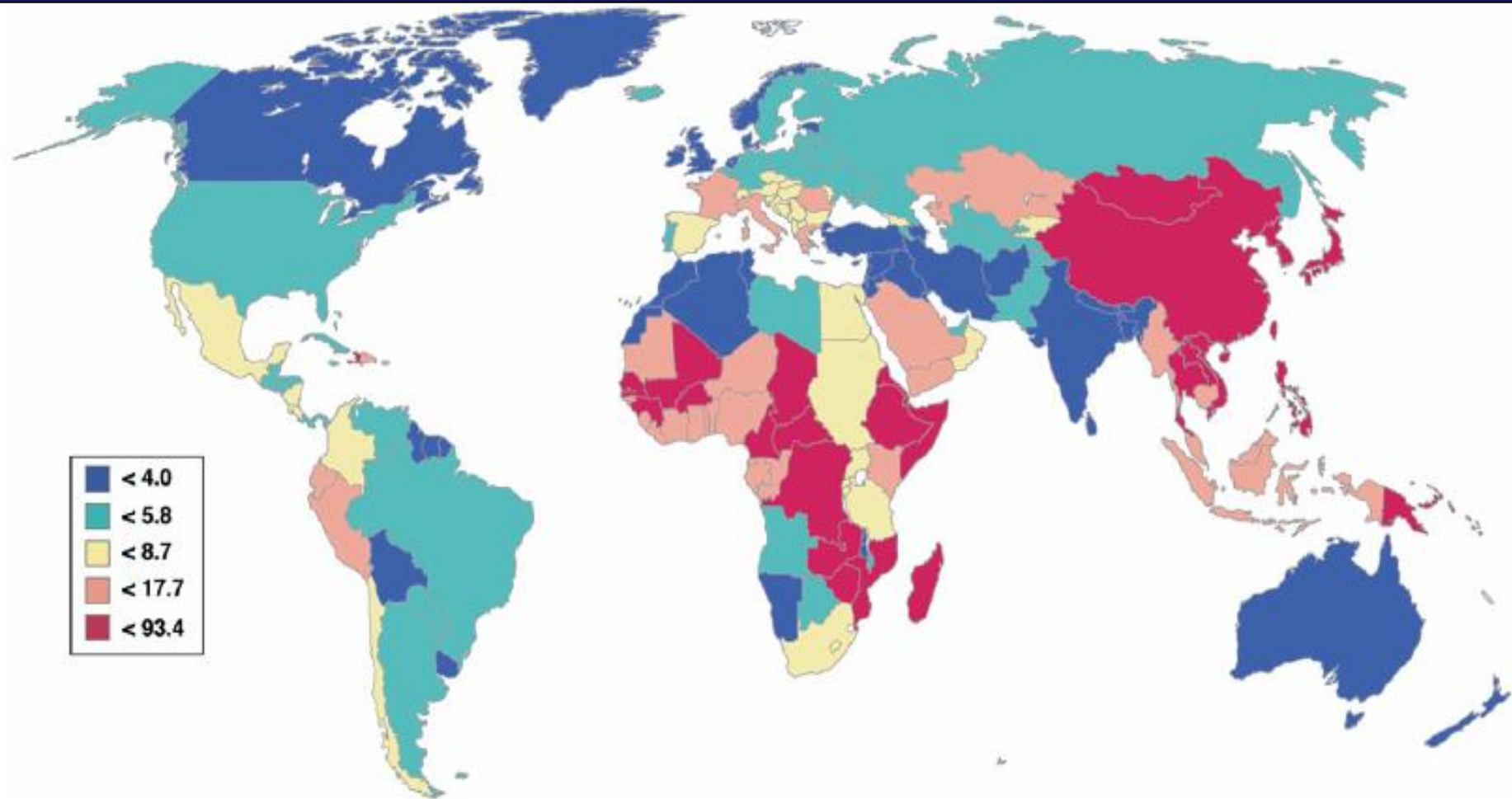


Figure 1. Regional variations in the mortality rates of HCC categorized by age-adjusted mortality rates. The rates are reported per 100,000 persons.

80% dei casi di HCC interessa l’Africa Sub-Sahariana e l’Asia Occidentale (Cina, Sud Corea)

HCC - *Distribuzione geografica*

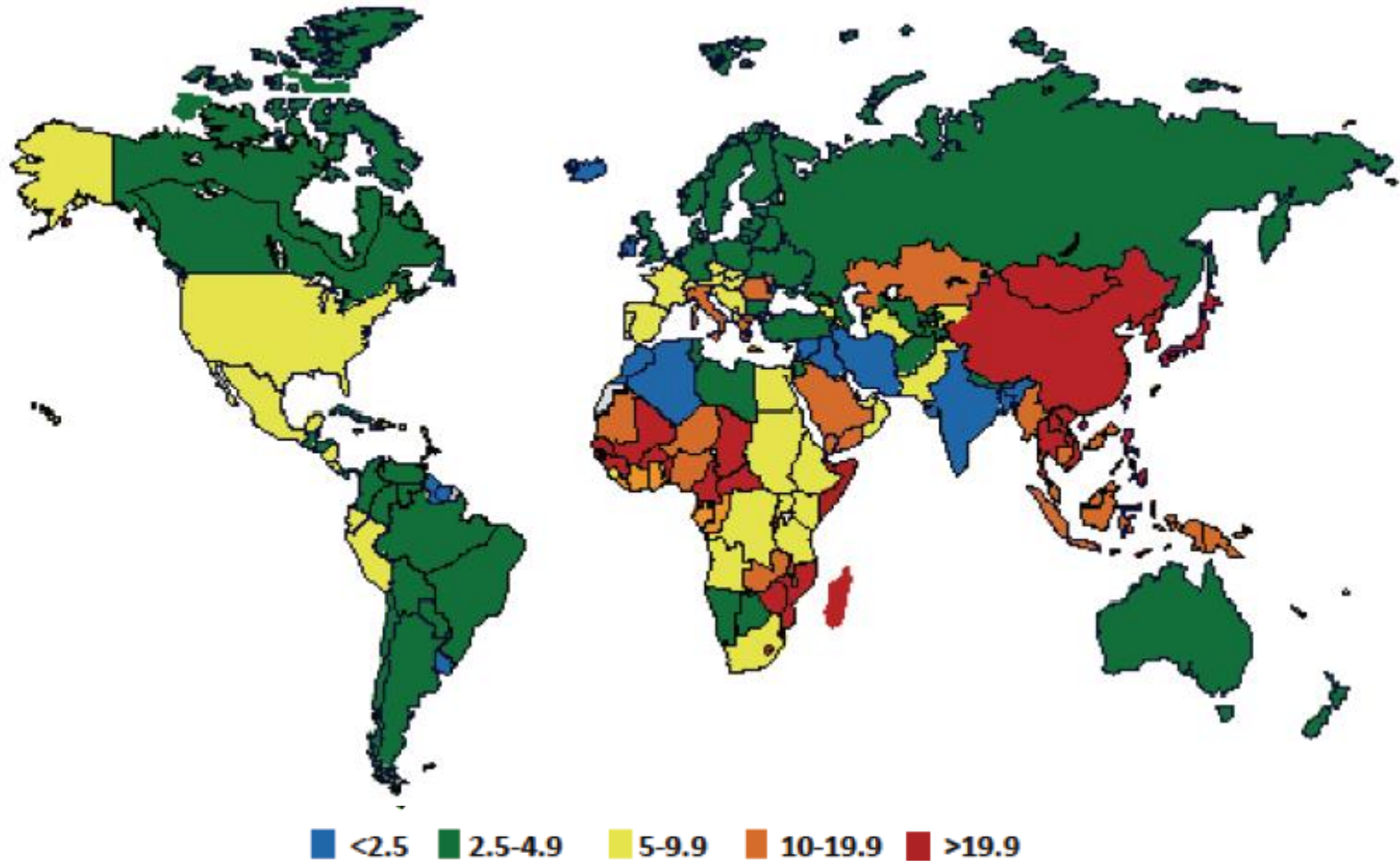


Fig. 1. Age-standardized incidence rates of primary liver cancer worldwide, estimated for 2002. Source: GLOBOCAN 2002, with estimates for 2002. The Age-Standardized Rate is calculated using the 1960 world standard population in 5 age-groups 0-14, 15-44, 45-54, 55-64, 65+.

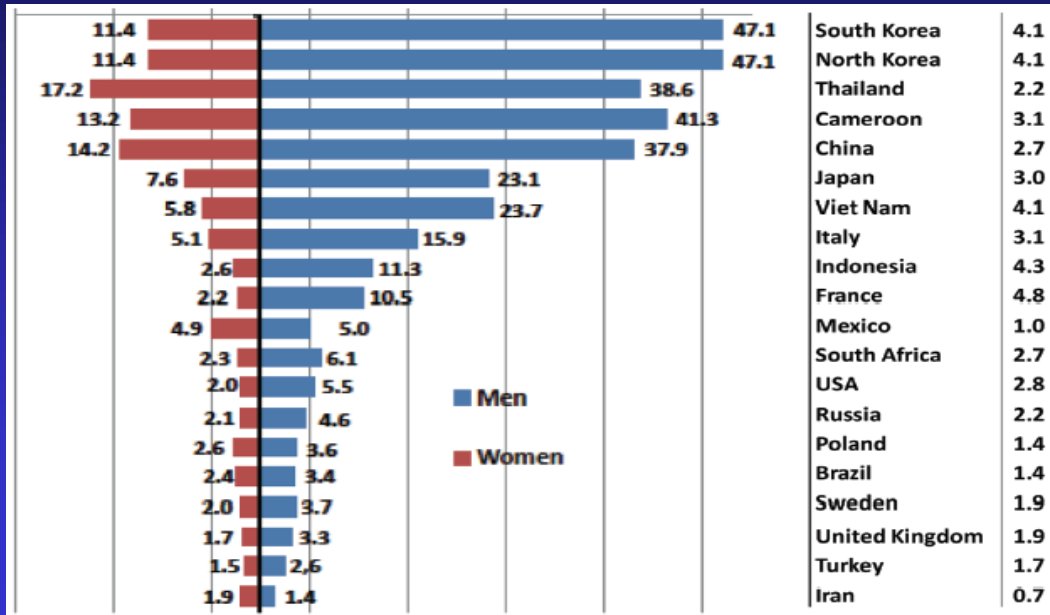
HCC - Epidemiologia

- *Neoplasia maligna a prognosi infausta*
- *85-90% di tutti i tumori primitivi del fegato*

- **5° tumore più comune nel mondo**
- **600.000 decessi anno**
causa di morte
cancrocorrelata : { 5° nell'uomo
7° nella donna

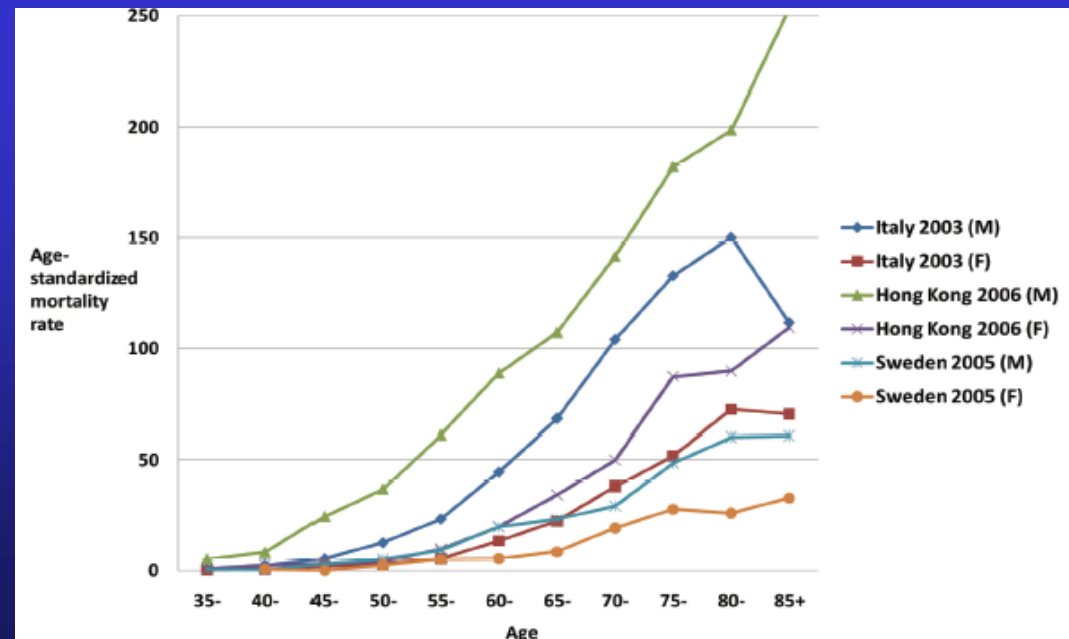
✓ **80-90% su fegato cirrotico → condizione preneoplastica!**

HCC - Epidemiologia



- **SESSO:**
- Prevalenza sesso maschile
- Rapporto uomo donna variabile in diverse aree geografiche → 2:1 - 6:1

- **Età**
- Decade principalmente coinvolta → 70 – 80 aa



Mortalità 2003-2006

I 5 TUMORI CHE UCCIDONO DI PIÙ

| | UOMINI | DONNE |
|----|-----------------------|-----------------------|
| 1° | Polmone (27.6%) | Mammella (16.3%) |
| 2° | Colonretto (10.7%) | Colonretto (11.9%) |
| 3° | Prostata (8.5%) | Polmone (10.3%) |
| 4° | Stomaco (7.3%) | Stomaco (7.2%) |
| 5° | Fegato (6.1%) | Pancreas (6.5%) |


7° posto: Fegato (4,7%)

Fattori di rischio

Table 1. Relationship between selected factors and risk of hepatocellular carcinoma.

| Evidence | Decreases risk | Increases risk |
|------------|---------------------|---|
| Convincing | | Hepatitis B virus, hepatitis C virus, aflatoxin B ₁ , cirrhosis, alcohol, male gender, hemochromatosis, thorotrast |
| Probable | Vegetables | Iron levels, vinyl chloride, obesity, diabetes mellitus |
| Possible | Selenium, green tea | Tobacco, anabolic steroids, androgen levels, parity, schistosomiasis, NASH |
| Unclear | | Arsenic |

HCC - Fattori di rischio

| | |
|----------------------------------|--|
| Infezioni virali croniche | HBV , HCV  |
| Fattori tossici | Alcol, fumo |
| F. Alimentari | Aflatossina B1, Obesità (NAFLD) |
| F. Genetici | Emocromatosi genetica, Deficit α-1 antitripsina |
| F. Immunologici | Epatite autoimmune, Cirrosi biliare primitiva, Colangite sclerosante |

Responsabili del 80-90 %*

| Fattori di Rischio | Europa e Stati Uniti | Giappone | Africa e Asia |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------|----------------------|
| HBV | 22% | 20% | 60% |
| HCV | 60% | 63% | 20% |
| Alcol | 45% | 20% | - |
| Tabacco | 12% | 40% | 22% |
| Aflatossine | Limitato | Limitato | elevato |

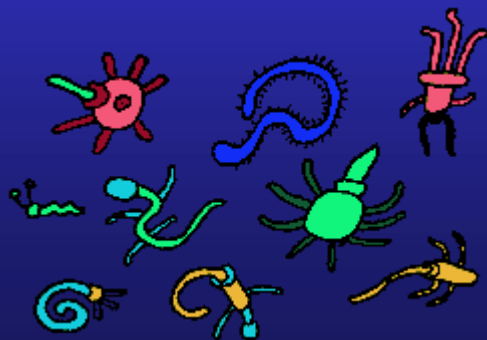
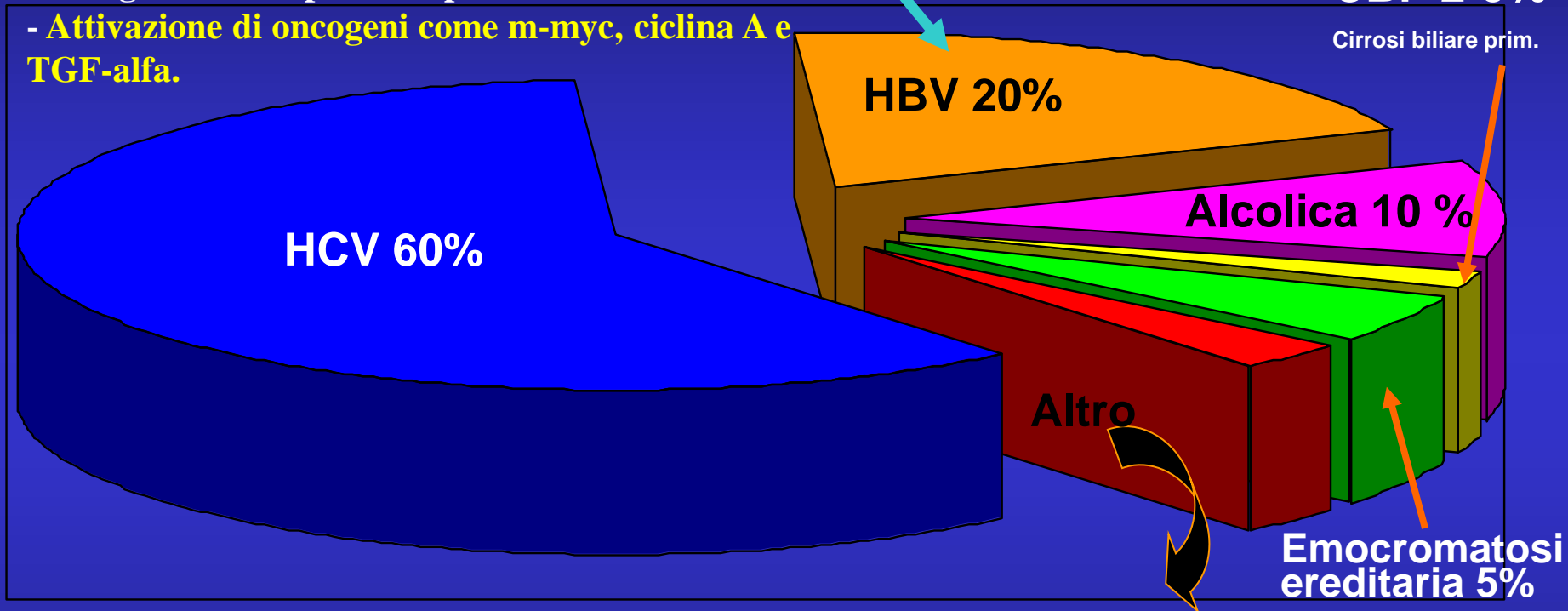
Ruolo fattori di rischio per HCC in differenti aree geografiche.

* -El Serag Dig Liv dis 2010

-Yang N Engl J 2002

HCC - Fattori eziologici

- Integrazione dell'HVB-DNA in prossimità di geni che controllano la crescita cellulare
- Azione della proteina virale x (HBx) che interagisce con la proteina p53
- **Attivazione di oncogeni come m-myc, ciclina A e TGF-alfa.**



- Autoimmune Hepatitis
- Primary sclerosing cholangitis
- Wilson disease
- Alpha-1-antitrypsin deficiency
- Nonalcoholic fatty liver disease
- Criptogenica (5-31 %)

Fattori di Rischio

ETA' E SESSO:

- **nei Paesi a bassa incidenza l'età più colpita è tra i 60 e 70 anni**
- **nei Paesi ad alta incidenza sono più colpite le classi di età al di sotto dei 40 anni**
- **l'HCC è più frequente nel sesso maschile**
- **Negli USA è più colpita la razza afro-americana**

Fattori di Rischio

EPATITE VIRALE TIPO B e C:

- l'epatite è una malattia endemica nei Paesi in cui l'HCC ha elevata incidenza
- esiste una associazione altamente positiva tra i portatori di HbsAg ed HCC nei Paesi ad alta incidenza
- HCV e HBV hanno probabilmente → **EFFETTO PROMOTORE**
- La coinfezione HCV/HBV: rischio maggiore da 2 a 6 volte di sviluppare tumore epatico rispetto ai soggetti con una sola infezione. Nei pazienti con coinfezione da HCV e HIV l'HCC sembra insorgere in età più giovane e dopo un periodo più breve di infezione da HCV rispetto ai pazienti con sola infezione da HCV.

EPIDEMIOLOGIA

- Il 98% degli HCC è stato riscontrato in soggetti HBsAg+
- Il rischio di insorgenza di HCC è tanto maggiore quanto più precocemente avviene l'infezione da HBV (trasmissione materna)
- RR = 170: in studio di coorte a Taiwan su 22.000 maschi HBsAg+ di sviluppare HCC.
- In Italia 82% dei malati di HCC avevano cirrosi

Fattori di Rischio

CIRROSI (ALCOOL):

- L'HCC è associato a cirrosi epatica dal 60 all'80% dei casi in Italia.
- L'alcool è causa del 30% dei tumori epatici nei Maschi e del 18% delle neoplasie epatiche nelle Femmine.

La cirrosi prevalente è quella di tipo macronodulare

- Eccezione in Africa dove vi è alta incidenza di HCC e bassa mortalità per cirrosi
- QUINDI CIRROSI NON AGISCE COME PRECURSORE MA COME PROMOTORE DELLA NEOPLASIA, INFATTI SE AUMENTA LA SOPRAVVIVENZA DEI CIRROTICI AUMENTA L'INCIDENZA DELL'HCC

Alcool e HCC



Danno epatico DIRETTO:

-Formazione aldeidi tossiche:

- Denaturazione proteine
- Inattivazione enzimi di repairing del DNA

Danno epatico INDIRETTO:

→ cirrosi

-Formazioni radicali liberi dell'O₂:

- Perossidazione lipidica membrane cellulari e DNA → attivazione mutagenesi

-Alterazioni del sistema delle citochine pro e anti-infiammatorie

-Aumento dell'accumulo di ferro negli epatociti e nelle cellule di Kupffer

-Diminuzione della concentrazione epatica di Vit. A

-Aumento della sensibilità delle cellule di Kupffer alle endotossine.

Le donne sono più a rischio degli uomini, in quanto possono sviluppare danni epatici bevendo la metà di alcol

Fattori di Rischio

- Assunzione di cancerogeni epatici con l'alimentazione : AFLATOSSINA B 1 da *Aspergillus flavus* e *parasiticus*
- Sono presenti nel: grano, arachidi, semi di soia, riso , granoturco, etc.
- Paesi più colpiti: Mozambico, Kenia, Thailandia, Asia

Aflatossina e HCC

Nei paesi dell'Africa sub-sahariana e nel sud della Cina l'intossicazione cronica da **aflatossina B1** è un ulteriore e importante fattore di rischio per HCC.



✓ tossina prodotta dall'*Aspergillus flavus*, un micete parassita di piante e animali e frequente contaminante di alimenti conservati in ambienti caldo-umidi.

✓ Prolungati consumi di cibi contaminati, anche con basso livello di tossina → condizione più favorevole per sviluppo HCC

✓ effetto mutageno diretto (capacità di alterare il codone 249 del gene p53)

➤ in soggetti HBsAg positivi l'esposizione anche a dosi modeste di aflatossina potrebbe triplicare il rischio di HCC .

Fattori di Rischio

STERIODI ANABOLIZZANTI/ORMONI

- Forti sospetti su ormoni **anabolizzanti** utilizzati in palestre per aumentare massa muscolare
- **Contraccettivi orali**: possono indurre adenomi benigni con una incidenza di 3,4/100.000

Fattori di Rischio

SOSTANZE CHIMICHE :

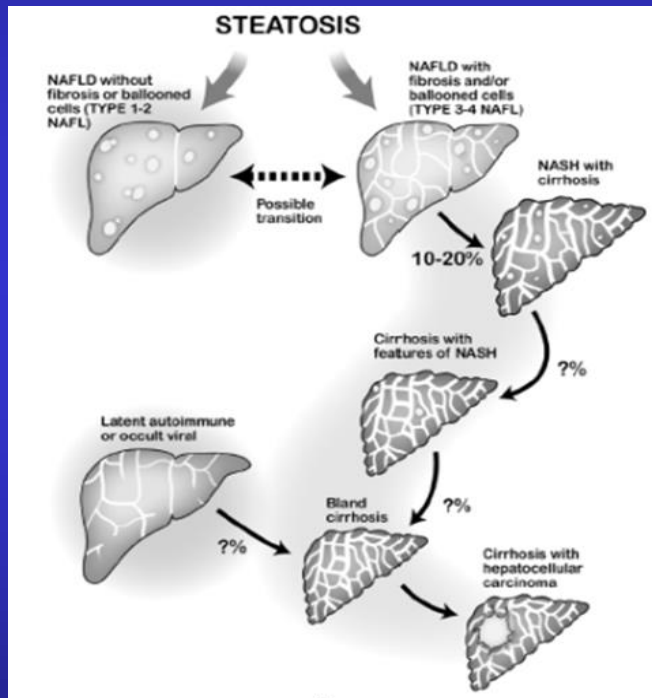
- Nelle aree ad elevato sviluppo socio-economico ed industriale ogni anno vengono immesse numerose sostanze chimiche (**Arsenico, Cloruro di vinile, ftalati, coloranti, etc.**)

Altri fattori di rischio

- **Emocromatosi (elevati livelli di sideremia)**
- **Obesità**
- **Diabete mellito (può favorire l'insorgenza di una NAFLD (Non Alcolic Fatty Liver Disease) che può condurre ad una cirrosi epatica (NASH))**
- **Tabacco**

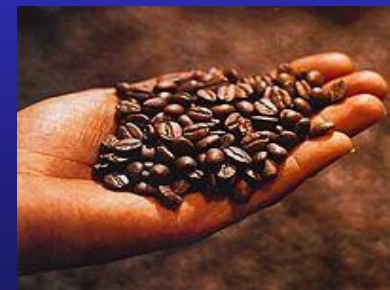
Dieta - Obesità - Diabete - HCC

- Aumentato rischio per vari tumori: colon, mammella, rene, ecc.
- ✓ Dislipidemia
- ✓ Alterazioni ormonali : insulina, estrogeni, androgeni
- ✓ Alterazioni ciclo cellulare, con danno mitocondriale e apoptosi



- Diversi studi hanno correlato la steatoepatite non alcolica con la CIRROSI CRIPTOGENETICA e HCC.
- Tuttavia i pochi dati a disposizione suggeriscono che l'incidenza di HCC nella cirrosi correlata a steatoepatite non alcolica sia molto bassa.

- Il consumo di caffè sembra ridurre il rischio di sviluppo di HCC .
- Il consumo di caffè è associato anche alla riduzione livelli di insulina → effetto protettivo su sviluppo di diabete tipo II → fattore di Rischio x HCC.



MORTALITA'

La % di HCC nelle autopsie per morti di cancro:

- **2-4% in Asia e Africa**
- **1-3% in Italia, Francia e Portogallo**
- **0,1-1% nel Nord-Europa**

MORTALITA'

- **Tasso di mortalità è molto aumentato negli ultimi 50 anni**
- **Regioni più colpite: Lombardia, Veneto, Lazio.**
- **Regioni meno colpite: Valle d'Aosta, Basilicata, Calabria**

MORTALITA'

- Il 90% dei ricoveri per tumore era da HCC nei minatori di razza Bantù (Mozambico) dove la fascia di età più colpita va dai 20 ai 45 anni.
- In Giappone come in Europa l'incidenza aumenta con l'età a partire dai 50 anni.

HCC e prevenzione

Quali armi ?

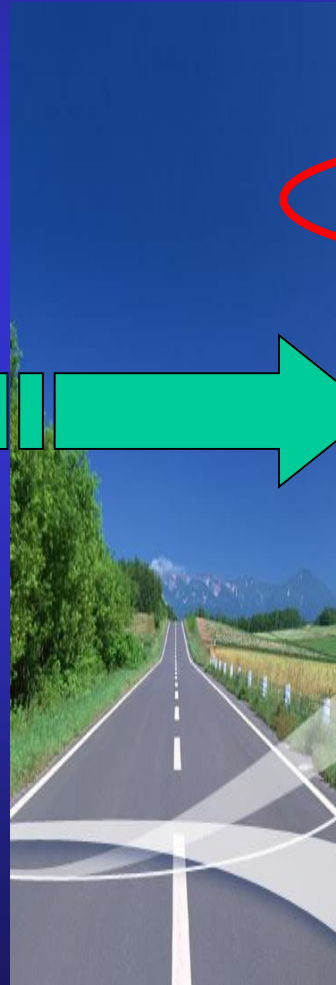
La prevenzione, nella patologia neoplastica del fegato, viene definita come :

- **Primaria**: finalizzata alla prevenzione di insorgenza e diffusione di epatopatie croniche ed evolutive;
- **Secondaria**: rivolta a pazienti ad alto rischio (epatopatie croniche) per prevenire l'evoluzione a neoplasia;
- **Terziaria** mirata a pazienti trattati in modo radicale per HCC allo scopo di prevenire le recidive, volta a migliorare la qualità della vita e con l'analisi degli specifici bisogni nelle varie fasi del decorso clinico della malattia.

HCC e prevenzione

Quali armi ?

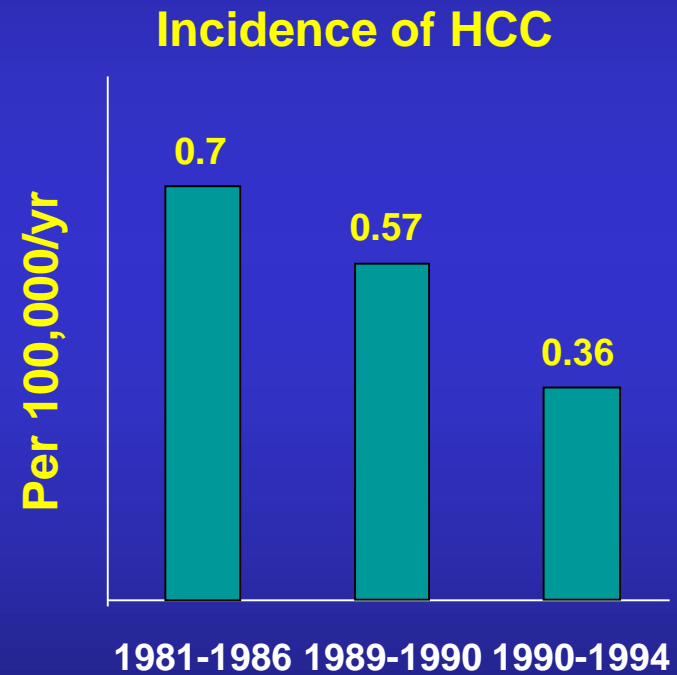
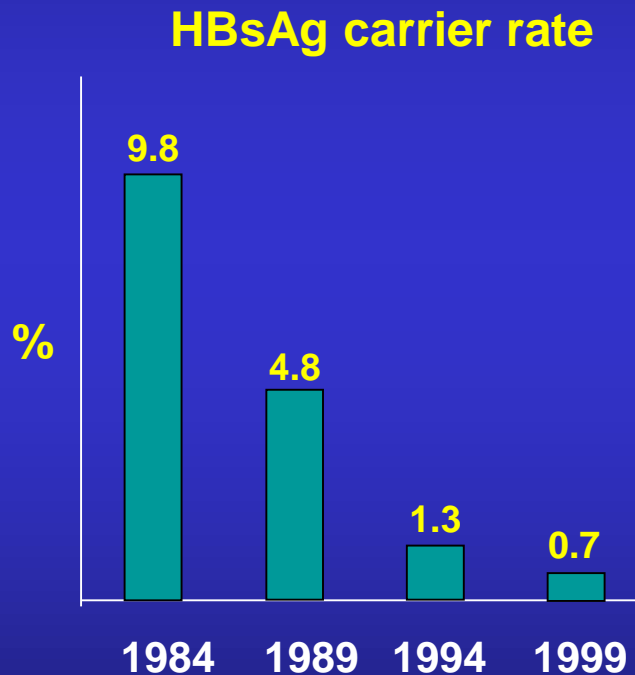
➤ **Primaria**: finalizzata alla prevenzione di insorgenza e diffusione di epatopatie croniche ed evolutive;



- **Programma vaccinale per epatite B**
- **miglioramento screening donatori sangue**
- **Precauzioni in ambiente di lavoro e nello stile di vita**
- **Correzione regimi dietetici inappropriati.**

Impact of universal HBV vaccination on HBV infection and HCC in taiwanese children

(Chang et al NEJM 1997; 336:1855)



Con l'introduzione della vaccinazione l'incidenza di HCC si riduce

(Adapted from A. Lok Gastroenterology 2006)

PREVENZIONE PRIMARIA

- **Prevenzione nei confronti del virus HBV tramite la vaccinazione di massa**
- **Educazione sanitaria nei confronti dell'HCV**
- **Campagne contro l'abuso di alcool**
- **Corretti comportamenti dietetici**
- **Sperimentazioni tossicologiche adeguate sui nuovi composti chimici immessi in commercio**

HCC e prevenzione

Quali armi ?

➤ Secondaria: rivolta a paz. ad alto rischio (epatopatie croniche) per prevenire l'evoluzione a neoplasia;

*All'Istituto Nazionale dei Tumori Pascale di Napoli studio clinico di fase I/II che valuta un vaccino terapeutico contro il tumore del fegato. È l'unica sperimentazione del genere in atto nel mondo. Il vaccino è specifico contro l'epatocarcinoma ed è il frutto di un investimento dell'Unione Europea che, con 6 milioni di euro, ha finanziato lo studio **Hepavac-101**, di cui è capofila l'Istituto Nazionale Tumori di Napoli Pascale.*



Curare l'infezione

- Pre cirrosi
- Cirrosi
- Contenere il consumo di alcol

Prevenzione secondaria (efficacia nel ridurre mortalità?)

I pazienti con epatopatia cronica vanno seguiti ogni 6 mesi con:

- **Ecografia epatica**
- **Dosaggio di fosfatasi alc., albumina, e AFP**

HCC - Sorveglianza ecografica

- Hepatitis B carriers
 - Asian males > 40 years
 - Asian females > 50 years
 - All cirrhotic hepatitis B carriers
 - Family history of HCC
 - Africans over age 20

For non-cirrhotic hepatitis B carriers not listed above the risk of HCC varies depending on the severity of the underlying liver disease, and current and past hepatic inflammatory activity. Patients with high HBV DNA concentrations and those with ongoing hepatic inflammatory activity remain at risk for HCC.

- Non-hepatitis B cirrhosis
 - Hepatitis C
 - Alcoholic cirrhosis
 - Genetic hemochromatosis
 - Primary biliary cirrhosis

Although the following groups have an increased risk of HCC no recommendations for or against surveillance can be made because a lack of data precludes an assessment of whether surveillance would be beneficial.

- Alpha1-antitrypsin deficiency
- Non-alcoholic steatohepatitis
- Autoimmune hepatitis

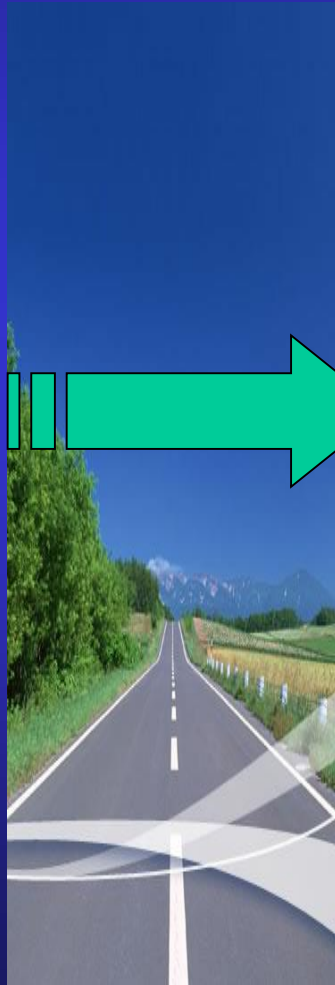
Pazienti a rischio di sviluppo di HCC che dovrebbero essere sottoposti a programma di sorveglianza ecografica semestrale



HCC e prevenzione

Quali armi ?

Terziaria mirata a paz. trattati in modo radicale per HCC allo scopo di prevenire le recidive

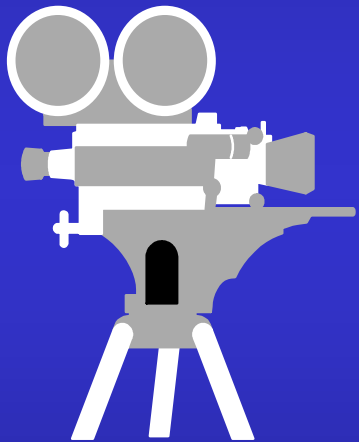


•Diagnosi precoce

→ sorveglianza

Per evitare
complicanze
legate alla
patologia

HCC - sorveglianza



Recommendations

- 3. Surveillance for HCC should be performed using ultrasonography (level II).*
- 4. Patients should be screened at 6 month intervals (level II).*
- 5. The surveillance interval does not need to be shortened for patients at higher risk of HCC (level III).*

La scelta dell'intervallo di tempo in cui applicare la sorveglianza è in funzione prima di tutto del tempo di raddoppio del tumore che è stato identificato nell'intervallo di 6 mesi. Pertanto tale intervallo sembra ragionevole per identificare la maggior parte dei tumori non identificati ad un primo controllo