



# GIORNALE VENETO DI SCIENZE MEDICHE

1834-1850: Giornale per Servire ai Progressi della Patologia e della Materia Medica - 1850-1879: Giornale Veneto di Scienze Mediche - 1884-1915: Rivista Veneta di Scienze Mediche - 1927-1930: Giornale Medico dell'Ospedale Civile di Venezia - 1931-1944: Giornale Veneto di Scienze Mediche - 1946-1955: Giornale di Scienze Mediche - 1956...: Giornale Veneto di Scienze Mediche

---

VOLUME 45 - N. 3

MAGGIO 1993

SUPPL. AL N. 6

---

## L'INFEZIONE DA HCV, IMPORTANZA COME FATTORE DI RISCHIO NEL CARCINOMA EPATOCELLULARE

GIANLUCA GESSONI, FABIO MANONI, ANGELO PROSPERI,  
COSTANTINO SANAVIO, PIERO TEDESCHI, ALESSANDRO FRANCESCON,  
LILIANA LONGO, RENZO GIORDANO

Estratto da *Giornale Veneto di Scienze Mediche*

## L'INFEZIONE DA HCV, IMPORTANZA COME FATTORE DI RISCHIO NEL CARCINOMA EPATOCELLULARE

## HCV INFECTION IMPORTANCE AS RISK FACTOR IN EPATOCELLULAR CARCINOMA

GIANLUCA GESSONI, FABIO MANONI, ANGELO PROSPERI, COSTANTINO SANAVIO, PIERO TEDESCHI,  
ALESSANDRO FRANCESCONI, LILIANA LONGO, RENZO GIORDANO

**RIASSUNTO.** Obiettivo: il carcinoma epatocellulare (HCC) è una importante causa di morte a Chioggia ove presenta una incidenza sei volte maggiore che in altre parti d'Italia. Considerando che nella nostra area il numero dei soggetti con evidenza sierologica di pregressa infezione da HCV ed HBV è assai più alto che nelle zone limitrofe ci siamo proposti di valutare il ruolo delle infezioni da HCV in pazienti con HCC, valutando al contempo due kit diagnostici immunoenzimatici, confrontandoli con il RIBA.

**Metodi:** abbiamo considerato 48 pazienti con carcinoma epatocellulare insorto su fegato cirrotico, 25 erano indigeni, 23 provenivano da aree limitrofe della provincia di Venezia. Tutti i pazienti sono stati testati in duplicato con due metodiche immunoenzimatiche e con il RIBA quale test di riferimento.

**Risultati:** complessivamente il 73% dei pazienti erano RIBA positivi, 76% nel primo gruppo verso il 69% nel secondo ( $p > 0,05$ ).

Entrambi i test immunoenzimatici avevano una buona performance analitica, due campioni risultavano positivi solo per il RIBA, con un pattern assai simile. Il rischio relativo di un soggetto, vivente nella nostra area, di sviluppare un carcinoma epatocellulare è 3,2 se HBsAg positivo e 100 se presenta anticorpi anti HCV.

**Conclusioni:** anche nella nostra area vi è una stretta associazione tra infezione da virus C e carcinoma epatocellulare la cui azione carcinogenetica è probabilmente di tipo indiretto: mediata cioè dallo sviluppo di una epatopatia evolutiva. (Giorn. Ven. Sci. Med., 1993, 45, pp. 71-76).

### Introduzione

Il carcinoma epatocellulare (HCC) era una volta considerato una complicanza rara della cirrosi epatica tanto è vero che prima del secondo conflitto mondiale veniva descritto in meno dell'1% dei soggetti deceduti per cirrosi epatica e giunti al tavolo autoptico mentre attualmente

**SUMMARY.** Objective: the hepatocellular carcinoma (HCC) is a important cause of death in Chioggia, where it presents an incidence six times greater than in any other of Italy. Considering that in our area the subjects number with serologic evidence of previous HCV and HBV infection is much more high than in the neighbouring zones, we have proposed to consider the HVC infections incidence in patients with HCC, considering meanwhile two diagnostic immuno-enzymatic kits, comparing them with RIBA.

**Methods:** we have considered 48 patients with hepatocellular carcinoma arisen on cirrhotic liver; 25 were natives, 23 came from neighbouring areas of the Venice province. All the patients have been tested in duplicate with two immuno-enzymatic system and with RIBA as a reference test.

**Results:** on the whole 73% of the patients were RIBA positive, 76% in the first group, about 69% in the second one ( $p > 0,05$ ). Both immuno-enzymatic test had a good analytical performance, two specimens resulted positive only for RIBA, with a very similar pattern. The relative risk of a subject living in our area to develop a hepatocellular carcinoma is 3,2 if HBsAg positive and 100 if he presents anti HCV antibodies.

**Conclusions:** also in our area there is a close connection between virus C infection and hepatocellular carcinoma, whose carcinogenetic action is probably of indirect kind: mediated by the development of an evolutive hépatopathy. (Giorn. Ven. Sci. Med., 1993, 45, pp. 71-76).

viene descritto in circa il 25% dei casi. Ciò è dovuto solo parzialmente all'aumento dei tumori in generale poiché, nello stesso periodo i tumori epatici metastatici sono aumentati solo del 7% (1). L'HCC è diffuso in tutto il mondo e si stima col-

Parole Chiave: virus C, carcinoma epatocellulare, sierologia, fattori di rischio.

Key words: C virus, hepatocellular carcinoma, serology, risk factors.

pisca un milione di persone l'anno; la sua frequenza è massima nel Sud-Est asiatico, nell'Africa sub-Sahariana e meridionale, da dove provengono il 75% dei casi e dove costituisce la neoplasia più frequente con una incidenza di 150 casi ogni 100.000 all'anno (2-3). In Europa occidentale e negli USA l'incidenza riportata è inferiore ai 5 nuovi casi ogni 100.000 abitanti all'anno (4). Nei paesi Mediterranei l'incidenza dell'HCC è di 6 casi ogni 100.000 abitanti per anno ed è strettamente associata alla cirrosi epatica (5). Da notare come nei paesi ad alta incidenza l'HCC colpisca pazienti mediamente più giovani e che l'associazione con la cirrosi epatica è assai meno stringente di quanto osservato nei paesi Occidentali ove i pazienti hanno quasi sempre oltre 55 anni e presentano, nella stragrande maggioranza, una «cancrocirrosi» (6, 7, 8). Il più importante fattore di rischio collegato all'insorgenza dell'HCC era considerata l'infezione cronica da HBV (9). Negli ultimi anni si è posta in evidenza l'associazione tra epatite cronica non-A non-B ed HCC (10, 11, 12). Nella primavera del 1989 si è reso disponibile un test immunoenzimatico per la dimostrazione di anticorpi diretti verso il virus C (HCV) (13, 14). Da allora sono stati prodotti alcuni Studi sulla prevalenza degli anti HCV in pazienti con HCC che hanno dato diversi risultati a seconda delle aree considerate: 60-65% in Italia (15-16), 75% in Spagna (17), 29% in Sudafrica (18), 13% negli USA (19), 76% in Giappone (20).

Tali dati depongono tutti per una stretta associazione tra carcinoma epatocellulare ed infezione cronica da virus dell'epatite C. La città di Chioggia è caratterizzata da una mortalità da HCC che è almeno il quintuplo di quella media Italiana (42 casi contro 6 ogni 100000 abitanti per anno) (21). Questo fatto si accompagna ad una peculiare situazione nei riguardi dei virus B (HBV) e C. Per quanto riguarda l'HBV abbiamo potuto rilevare come il 42% della popolazione aperta presenti evidenza sierologica di pregressa infezione con un 3,8% di portatori cronici di HBsAg, mentre nel resto del Veneto è, rispettivamente, di circa il 25% e 2% (22-23). Per ciò che concerne l'HCV non sono ancora disponibili i dati relativi alla popolazione, generale ma, tra i donatori di sangue la

prevalenza dei sieropositivi, in Chioggia, è del 2%, il doppio della media nazionale (24-25).

Ci siamo quindi proposti di valutare la diffusione dell'infezione da virus epatotropi, dell'HCV in particolare, in pazienti con carcinoma epatocellulare, sia provenienti da Chioggia, che da aree limitrofe del Veneto sud-orientale. Scopo del nostro lavoro non era la ricerca di dati di prevalenza e la loro comparazione, ma quello di valutare il peso dell'infezione da HCV ed HBV nell'insorgenza del carcinoma epatocellulare. Inoltre ci è sembrato opportuno valutare l'efficacia di due diverse metodiche sierologiche immunoenzimatiche confrontandole con l'immunoblotting.

### Materiali e metodi

Abbiamo considerato 48 pazienti, tutti di razza bianca, affetti da carcinoma epatocellulare; si trattava di 39 uomini e 9 donne, l'età media era di  $67,1 \pm 6,4$  anni; in tutti l'HCC era insorto su fegato cirrotico. Questi soggetti sono stati divisi in due sottogruppi, il primo formato da 25 pazienti indigeni, 20 uomini e 5 donne, con età media di 68,3 anni, il secondo formato da 23 pazienti 19 uomini e 4 donne, con età media 65,6 anni provenienti da altre zone della provincia di Venezia. In tutti i 48 casi la diagnosi di HCC è stata posta mediante lo studio ecografico del fegato e con dosaggi seriatati dell'Alfa Fetoproteina; ogni singolo caso è stato documentato istologicamente mediante agobiopsia ecoassistita. Come si può osservare nella tabella I i due gruppi erano confrontabili per caratteristiche anagrafiche, sierologia dell'HBV e dell'HDV. Il prelievo di sangue venoso, effettuato con materiale sterile monouso, è stato sierato entro due ore, suddiviso nelle opportune aliquote e conservato a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Per la ricerca degli anticorpi anti HCV abbiamo utilizzato due metodiche immunoenzimatiche del commercio, la prima fornita dalla Ortho Diagnostic System (Raritan NJ); la seconda fornitaci dalla United Biomedical Inc. (New York). Trattasi di due micrometodi in fase solida, non competitivi. In entrambi i casi alle pareti dei micropozzetti di polistirene sono adesi dei peptidi ricombinanti, che si ritiene essere dei siti immunodominanti di pro-

Tab. I - Descrizione della casistica sia nella sua globalità sia esaminando separatamente i pazienti di Chioggia (gruppo 1) ed i pazienti provenienti da altre zone del Veneto (gruppo 2).

Gruppo	N.	M	F	Età $\bar{x}$	HBsAg +	HBV +	HBV -	HDV +
Gruppo 1	25	20	5	68,3	3	19	6	0
Gruppo 2	23	19	4	65,6	2	12	9	0
TOTALE	48	39	9	67,1	5	31	15	0

Tab. II - Descrizione dei risultati ottenuti con i due metodi immunoenzimatici: Ortho e UBI e con il RIBA II.

Gruppo	Ortho		UBI		pos	RIBA	
	pos	neg	pos	neg		ind	neg
G 1	21(84%)	4(16%)	19(76%)	6(24%)	19(76%)	2(8%)	4(16%)
G 2	16(69%)	7(31%)	14(61%)	9(39%)	16(69%)	2(12%)	5(22%)
TOTALE	37(77%)	11(23%)	33(69%)	15(31%)	35(73%)	4(8%)	9(19%)

teine strutturali e non strutturali del virione dell'HCV. In entrambi i casi la reazione immunologica viene svelata da un secondo anticorpo anti IgG umane marcato con perossidasi di rafano. Ogni campione è stato analizzato in duplicato con ciascun metodo, la seduta analitica è stata effettuata seguendo le procedure consigliate dalle ditte produttrici. Ciascun campione è stato sottoposto ad immunoblotting mediante RIBA II (Ortho Diagnostic System). Si tratta di un test di secondo livello utilizzando un supporto con adesivi quattro peptidi virali: 5-1-1, C 100-3, c22, gp 33, due bande immunoglobuliniche di controllo a differente concentrazione e la superossidodismutasi EC 1.15.1.1. (SOD). L'eventuale reazione immunologica viene svelata con anticorpi anti IgG umane coniugati con la perossidasi, la lettura della reazione è semiquantitativa. Il test RIBA II è stato considerato positivo in presenza di una reattività per almeno due bande virali, negativo se non si osservava alcuna reattività virus specifica, indeterminato in presenza di una sola banda virus specifica od in caso di positività per la SOD. Ai fini dei calcoli statistici sono stati considerati positivi per gli anti HCV solo i soggetti RIBA positivi. La comparazione statistica dei risultati è stata effettuata utilizzando il Chi square test di Pearson e l'exact Fisher test.

La valutazione delle infezioni da HCV come fattore di rischio è stata effettuata applicando le regole della differenza semplice di Berkson e quella della differenza relativa di Sheps.

## Risultati

Come si può osservare nella Tab. II tra i 48 pazienti con epatocarcinoma da noi considerati 37 (77%) risultavano reattivi al test Ortho, di questi 33 (89%) erano RIBA positivi, 2 (5,5%) indeterminati e 2 (5,5%) negativi. Degli 11 campioni (23%) negativi con il test Ortho 2 (18%) erano RIBA positivi, 2 (18%) indeterminati e 7 (64%) negativi. Considerando separatamente i dati relativi al test

Ortho disaggregati in base alla provenienza dei pazienti vediamo che tra i pazienti autoctoni (gruppo 1) 21/25 (84%) erano anti HCV positivi contro 16/23 (69%) rilevato tra i pazienti provenienti da altre zone (gruppo 2), tale differenza non è statisticamente significativa.

Tra i 48 pazienti con carcinoma epatocellulare da noi considerati 33 (69%) risultavano reattivi al test UBI, tutti questi sono stati confermati con il metodo RIBA. Dei 15 (31%) campioni risultati non reattivi con il metodo UBI 2 (13%) erano RIBA positivi, 4 (26%) indeterminati e 9 (61%) negativi. Considerando separatamente i dati relativi al test UBI disaggregati in base alla provenienza dei pazienti vediamo che nel gruppo 1 la percentuale di anti HCV positivi era del 76% (19/25) contro il 64% (16/23) rilevato nel gruppo 2, tale differenza non è statisticamente significativa. Confrontato tra loro i due metodi immunoenzimatici possiamo osservare che 33 pazienti (69%) risultavano positivi e 11 (23%) risultavano negativi con entrambi i test, solo 4 campioni (8%) presentavano risultati discordanti essendo Ortho positivi ed UBI negativi. Due di questi erano RIBA indeterminati e due negativi. Tutti i 33 campioni risultati reattivi con entrambi i metodi immunoenzimatici sono stati confermati dall'immunoblotting mentre degli 11 campioni (23%) costantemente non reattivi 2 (18%) erano RIBA positivi, 1 (9%) indeterminato e 8 (63%) negativi. In pratica quindi solo in 8/48 pazienti con carcinoma epatocellulare (16%) era possibile escludere una infezione da HCV. Per quanto riguarda il test di conferma nessuno dei soggetti considerati presentava anticorpi verso la superossidodismutasi, 35 (73%) erano RIBA positivi, 4 (8%) indeterminati e 9 (19%) negativi. Disaggregando i pazienti in base alla provenienza possiamo osservare come nel gruppo 1 i soggetti RIBA positivi fossero il 76% (19/25), gli indeterminati 8% (2/25) i negativi 16% (4/25) mentre nel gruppo 2 i RIBA positivi erano il 64% (16/23), gli indeterminati 12% (2/23) ed i negativi 22% (5/23); nessuna di queste diffe-

renze risultava statisticamente significativa. Nella tabella III sono riportate le valutazioni dei due test immunoenzimatici rispetto al RIBA. I due test considerati hanno dimostrato performance assai simili: il test Ortho esibisce una sensibilità lievemente superiore di quella del test UBI (0,90 verso 0,84) ma una specificità un poco minore (0,78 verso 1,00) la incidenza di ben classificati (I.B.C.) era comunque identica (0,87). Il valore predittivo negativo (VPN) del test UBI era 0,86, quello del test Ortho 0,95, assai soddisfacente il valore predittivo positivo (VPP) che era di 1,00 per il test UBI e di 0,87 per il test Ortho.

Nella tabella IV sono illustrati i risultati ottenuti applicando al solo primo sottogruppo le formule di Berkson e Sheps per il calcolo del peso relativo dei fattori di rischio. Nello sviluppo della nostra analisi abbiamo considerato che Chioggia ha 55000 abitanti con una percentuale dei portatori cronici di HBsAg del 3,8 e con una prevalenza di soggetti HCV<sup>+</sup> positivi del 2%. In assenza di esposizione al fattore di rischio la possibilità di contrarre l'HCC varia dallo 0,04 allo 0,01, mentre in presenza di esposizione al fattore di rischio sale allo 0,13 per i portatori cronici di HBsAg ed a 1,00 per i soggetti con evidenza sierologica di infezione da HCV; con un rischio relativo di 3,20 e 100,00 rispettivamente.

## Discussione

Studi sulla prevalenza degli anti HCV in pazienti con HCC hanno dato diversi risultati a seconda delle aree considerate: 60-65% in Italia (15-16), 75% in Spagna (17), 29% in Sudafrica (18) 13% negli USA (19) 76% in Giappone (20). Tali dati depongono tutti per una stretta associazione tra carcinoma epatocellulare ed infezione cronica da virus dell'epatite C.

Anche nella nostra esperienza tale associazione è stata verificata, infatti il 73% dei pazienti considerati erano RIBA positivi e l'8% indeterminato. Tale dato di prevalenza ci trova allineati con quanto riportato in letteratura (16-17). Assai basso in entrambi i gruppi è risultato il numero dei portatori cronici di HbsAg (10%) sebbene una alta percentuale dei soggetti considerati presentasse evidenza sierologica di infezione da HBV.

Tale dato è in contrapposizione con quanto osservato da altri Autori, prevalentemente orientali (21-22), si ritiene però che vi siano sostanziali differenze nella biologia e nell'epidemiologia dell'HCC nelle zone ad alta e bassa endemia. Del resto il nostro risultato appare confortato dall'esperienza di altri autori europei (15, 16, 17). Solo due dei nostri pazienti presentavano contempora-

Tab. III - Valutazione statistica dei due metodi immunoenzimatici utilizzati, come riferimento abbiamo considerato il risultato ottenuto con il RIBA II.

Test	Sens.	Spec.	I.B.C.	V.P.N.	V.P.P.
Ortho	0,90	0,78	0,87	0,95	0,64
U.B.I.	0,84	1,00	0,87	1,00	0,60

N.B. - Accanto agli usuali parametri di Sensibilità (sens), percentuale di falsi negativi, e di Specificità (Spec), percentuale di veri positivi, abbiamo considerato l'incidenza di ben classificati (I.B.C.) cioè la concordanza della classificazione tra test in esame e test di riferimento. Assai interessante è l'introduzione del valore predittivo negativo (V.P.N.) cioè la possibilità che un soggetto con un test negativo non sia malato e del valore predittivo positivo (V.P.P.), cioè la possibilità che un soggetto con test positivo sia realmente malato.

Tab. IV - Valutazione del rischio di ammalarsi di HCC in relazione alla infezione da HCV ed HBV.

Parametro	Virus B	Virus C
Rischio assoluto in assenza del fattore	0,04	0,01
Rischio assoluto in presenza del fattore	0,13	1,00
Rischio relativo	3,20	100,00
Differenza relativa di Berkson	0,09	0,99
Differenza relativa di Sheps	0,09	1,00
Rischio attribuibile tra gli esposti	0,69	0,99

I dati sono stati ottenuti considerando solo il sottogruppo I della nostra casistica, partendo da una popolazione della città di Chioggia di 55.000 abitanti, da una percentuale di portatori cronici di HBsAg del 3,8% ed una prevalenza di soggetti HCV positivi pari al 2%.

neamente una infezione cronica da HBV ed anticorpi anti HCV, tale bassa percentuale (4,16%) è in disaccordo con quanto riportato da Mc Kew (18) che ritiene tale associazione il principale fattore di rischio nella carcinogenesi epatica. Nonostante la nostra casistica fosse costituita da due sottogruppi di pazienti provenienti da zone presentanti una marcata differenza nella epidemiologia dell'HCV non era possibile evidenziare alcuna differenza statisticamente significativa nella prevalenza degli anti HCV. Questa osservazione conforta la supposizione che l'infezione da virus C, dimostrata dalla presenza degli anticorpi specifici, non costituisce un epifenomeno legato alla prevalenza delle infezioni nella popolazione d'origine, ma costituisce un vero e proprio momento selettivo, un fattore di rischio di non trascurabile importanza. Infatti, valutando i 25 pazienti del sottogruppo I, considerando come HCV positivi solo i soggetti RIBA positivi, questi presentano un rischio assoluto di 1,0 rispetto allo 0,01 osservato nella popolazione generale. Il rischio relativo è eguale a 100, con un rischio attribuibile fra gli esposti pari a 0,99. Per un confronto con le corri-

spondenti elaborazioni relative all'HBV vedi tabella IV. Entrambi i test immunoenzimatici considerati si sono dimostrati assai validi come screening anche se, logicamente, trovandoci ad operare su di una popolazione selezionata e con una alta incidenza di infezioni, le elaborazioni statistiche presentate non possono essere trasferite pedissequamente nell'esperienza quotidiana di valutazione di una popolazione aperta. I valori di specificità, sensibilità e soprattutto il valore predittivo positivo sono estremamente soddisfacenti. Interessante ci pare l'osservazione di due campioni non reattivi ai test di screening immunoenzimatici ed entrambi positivi all'immunoblotting. Il Pattern di positività RIBA dei due sieri era molto simile con una netta positività per le bande 5-1-1, C 33, C 22 ed una positività solo accennata per la C 100-3. Questo dato potrebbe spiegare un mancato riconoscimento da parte di un test Ortho di prima generazione ma non di seconda o del test UBI. Una delle spiegazioni possibile è che il diverso supporto utilizzato (polistirene verso nitrocellulosa) comporti un diverso riadattamento sterico dell'antigene che possa differenziare in qualche modo il riconoscimento dello stesso da parte degli anticorpi sierici.

### Conclusioni

La presenza di un rapporto causale tra infezione da virus C e carcinoma epatocellulare può solo essere suggerita dalla elevata frequenza di anti HCV nel siero di questi pazienti.

Il riconoscimento di tale associazione dovrà necessariamente passare attraverso la identificazione dei meccanismi molecolari dell'oncogenicità dell'HCV. Possiamo comunque ipotizzare due diversi meccanismi, il primo che l'HCV agisca direttamente come fattore carcinogeno, in maniera simile all'HBV, modificando il «processing» della informazione genetica negli epatociti; il secondo, in alternativa od in concomitanza, che l'HCV agisca come fattore indiretto, in aggiunta alla cirrosi, causando un elevato turnover cellulare (29). In assenza di specifiche conoscenze sulla biologia molecolare del virus, possiamo effettuare solo delle correlazioni epidemiologiche tra i due fenomeni. È in questa ottica che il nostro studio viene a porsi: i 48 pazienti con carcinoma epatocellulare, pur provenendo da aree caratterizzate da una epidemia assai differente per quanto concerne l'HBV e l'HCV, sono risultati assai simili quanto a prevalenza dei portatori cronici di HBsAg e di anticorpi anti HCV. I dati ottenuti dimostrano come, anche nella nostra area, i pazienti con carcinoma epatocellulare presentino

in una altissima percentuale dei casi evidenza sierologica di infezione da HCV e che proprio l'infezione da virus C è un fattore di rischio di grande importanza, sicuramente superiore a quella dell'HBV nella genesi dell'HCC. Dal punto di vista diagnostico la nostra esperienza ci porta a ritenere che, vista la relativa rarità della patologia, sia sempre opportuno affiancare al test di screening immunoenzimatico, l'esecuzione, anche sui campioni dubbi e/o negativi, dell'immunoblotting. In questo caso infatti il RIBA oltre a fungere da test di conferma potrebbe fornire utili indicazioni circa la presenza di anticorpi a reattività anormale ed il tipo di antigeni virali verso cui è diretta la risposta immune del paziente. Sulla scorta dei nostri dati ci sembra lecito supporre che, dei due meccanismi patogenetici ipotizzati per l'HCV, quello di gran lunga più importante sia quello indiretto. Questo in virtù del fatto che tutti i soggetti da noi studiati erano in età avanzata e l'HCC era insorto su di un fegato cirrotico, mentre l'esperienza degli autori orientali relativi ad HCC da HBV sembra deporre per una insorgenza più precoce e spesso su fegato «sano» delle forme mediate da un meccanismo diretto (12, 20, 28). Non è da escludere che l'infezione da HCV possa interferire nella regolazione dei fattori di crescita cellulare oppure alterare il rapporto tra rigenerazione mitotica e differenziazione cellulare (30).

Comunque, sebbene sia recentemente stata dimostrata la presenza di HCV-RNA nelle cellule di epatocarcinoma e nel tessuto epatico circostante non esiste a tutt'oggi nessuna evidenza di sintesi di cDNA capace di integrarsi nel genoma cellulare e fornire un input carcinogenico (31). La principale considerazione, di natura epidemiologica, che possiamo trarre dal nostro studio è che l'HCV agisce come fattore di rischio indipendente per il carcinoma epatocellulare, in prima istanza come induttore di cirrosi anche se non si può escludere a priori, come ipotizzato da altri Autori, che successivamente possa agire anche come fattore di rischio aggiuntivo (6-31).

### BIBLIOGRAFIA

1. Dal Monte P.: Manuale di epatologia. Ciba-Geigy edizioni Verona 1982.
2. Perkins D., Stjernaward J., Muir C.: Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers. Bull. M H O 1984; 62: 163-182.
3. Waterhouse J., Muir C., Shaurragaratnem K., Powell J.: Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publications n. 42. Vol. IV International Agency for Research on Cancer. Lyon 1982.