



S.I.G.E.-A.I.S.F.

Programma Nazionale di Educazione e Competenza Continua

# EPATOCARCINOMA

Corso di Formazione e di Aggiornamento

## ABSTRACT BOOK

Chianciano Terme (SI), 30-31 Gennaio, 1° Febbraio 2008

## INDICE

Storia naturale dell'epatocarcinoma - *Stefano Faggioli*

Inquadramento anatomico-patologico - *Maria Guido*

Epidemiologia - *Tommaso Stroffolini*

Fattori di rischio ed impatto clinico - *Giovanna Fattovich*

Prevenzione - *Massimo Colombo*

Diagnostica per immagini - *Gian Ludovico Rapaccini*

Sorveglianza e recall policy - *Fabio Piscaglia*

Stadiazione, valutazione prognostica e biologia molecolare dell'epatocarcinoma *Massimo Levrero*

L'Epatocarcinoma su fegato sano - *Franco Trevisani*

L'epatocolangiocarcinoma - *Domenico Alvaro*

Terapie ablative - *Riccardo Lencioni*

Terapie chirurgiche non trapiantologiche - *Umberto Cillo*

Il trapianto di fegato - *Vincenzo Mazzaferro*

Il trapianto di fegato da vivente - *Luciano De Carlis*

Gestione e terapia del paziente in lista per trapianto - *Pietro Majno*

Terapie per via transarteriosa - *Fabio Farinati*

Ruolo della Chemioterapia e Terapie a target molecolare - *Luigi Bolondi*

Le ricorrenze dopo terapie potenzialmente radicali La diagnostica - *Leopoldo Rubaltelli*

Le ricorrenze dopo terapie potenzialmente radicali. Pattern di ricorrenza meta o neooncogenesi  
*Massimo Di Maio*

Le ricorrenze dopo terapie potenzialmente radicali. Riclassificazione prognostica del paziente con  
ricorrenza - *Bruno Daniele*

## STORIA NATURALE DELL'EPATOCARCINOMA

*M. De Giorgio, S. Faggioli*

*Gastroenterologia e Centro Trapianti di Fegato - OO.RR. Bergamo*

Con un'attenta analisi epidemiologica è possibile osservare come le aree di maggiore incidenza di EC nel mondo tendano a coincidere con le aree di grande endemia dei virus epatitici: nel 75-80% dei casi infatti, l'EC insorge nel contesto di un'infezione cronica o da virus dell'epatite B (50-55%) o dell'epatite C (25-30%). Così, in Africa e Asia, aree a forte endemia per il virus HBV, questo risulta essere responsabile di circa il 60% dei casi di EC, mentre nei Paesi Occidentali ed in Giappone, grazie alle campagne di vaccinazione iniziate nei primi anni '80, che hanno portato ad una drastica riduzione delle infezioni da HBV, oggi solo il 20% degli EC è attribuibile ad un'infezione cronica da questo virus.

Comportamento diametralmente opposto è quello relativo all'infezione da HCV, responsabile di circa il 60% degli EC nei Paesi Occidentali, dove la prevalenza di HCV è di circa il 2% e di solo il 20% di quelli insorgenti in Africa e in Asia, dove, nonostante la prevalenza di HCV sia maggiore (circa il 3%), l'endemia da HBV, spesso trasmesso verticalmente, rimane la principale responsabile dell'insorgenza di EC.

In Giappone, sebbene la prevalenza di HCV sia simile a quella degli U.S.A., l'incidenza di EC è 8-10 volte maggiore. Questo potrebbe essere dovuto ad una più precoce diffusione dell'HCV in Giappone, avvenuta circa 20-30 anni prima che negli U.S.A., e supporta la previsione di un incremento dell'incidenza dell'EC in Europa e negli U.S.A. nei prossimi anni.

I meccanismi patogenetici utilizzati da HBV e HCV per indurre l'insorgenza di EC differiscono profondamente tra i due virus. L'HBV, infatti, induce la neoplasia grazie all'instabilità genomica derivante dall'integrazione del virus nel DNA dell'ospite, mentre nessun ruolo oncogenico diretto è stato dimostrato per l'HCV che condurrebbe all'EC indirettamente, attraverso l'induzione dell'attività necro-infiammatoria epatica con conseguente danno cronico, rigenerazione e cirrosi. Per queste ragioni anche il tempo d'insorgenza dell'EC ed il grado della disfunzione epatica sottostante differiscono profondamente tra le due differenti eziologie.

La trasmissione prevalentemente orizzontale dell'epatite C attraverso trasfusioni di sangue o l'utilizzo di aghi infetti in pazienti con storia di abuso di droghe, fa sì che pochi pazienti riferiscano una familiarità per epatopatia o HCC, mentre è spesso rilevabile una

storia di abuso etilico, vista la frequente associazione tra tossicodipendenza e alcolismo. L'epatite B, invece, specialmente nei Paesi ad elevata endemia, è più frequentemente trasmessa per via verticale durante la nascita o acquisita durante la prima infanzia. Questo giustifica l'elevata frequenza di casi di familiarità per epatopatia e per EC tra questi pazienti. Inoltre, la lunga storia di esposizione al virus predispone ad un'età di insorgenza più bassa e, dato l'effetto oncogeno diretto del virus, circa il 20% dei pazienti HBV+ sviluppa EC su un fegato non cirrotico. Questo dato comporta delle implicazioni importanti riguardanti la sorveglianza dei pazienti a rischio di EC che oggi è rivolta solo ai pazienti affetti da cirrosi epatica: sebbene infatti il rischio annuo di sviluppare EC è più basso nei pazienti non cirrotici rispetto ai cirrotici (0.4 vs 2-6.6%), l'esser portatori cronici di HBV comporta un rischio 100 volte più grande di sviluppare EC rispetto agli HBsAg negativi.

La sempre maggiore presenza di immigrati nel nostro Paese, provenienti da Regioni ad alta endemia per HBV, dovrebbe per lo meno far riconsiderare questo aspetto, anche alla luce del fatto, che molti degli EC insorgenti su fegato non cirrotico sono maggiormente suscettibili di trattamenti radicali se diagnosticati in fase precoce, in quanto non associati a ipertensione portale o a ridotta riserva funzionale epatica.

L'epatopatia cronica alcol correlata, soprattutto quando associata all'infezione cronica da virus epatitici, determina più del 40% degli EC nei Paesi Occidentali e circa il 20% in Giappone. Non è ad oggi noto quale sia la sua responsabilità negli EC insorgenti in Africa ed Asia. Il rischio di sviluppare EC aumenta quando il consumo di alcol quotidiano supera gli 80 gr per più di 10 anni. Un effetto "paradosso" caratterizza il rischio di insorgenza di EC nei pazienti affetti da cirrosi epatica alcolica. Diversi studi infatti mostrano come nei pazienti cirrotici che hanno smesso di bere da meno di 5 anni, il rischio di insorgenza di EC è maggiore di 5 volte rispetto ai cirrotici "bevitori attivi". Tale dato si conferma, solo un po' ridotto, anche nei pazienti che hanno smesso di bere tra i 6 e i 10 anni prima, visto che il loro rischio di ammalarsi di EC è maggiore di circa 4 volte rispetto ai bevitori attivi. Questa apparente contraddizione potrebbe essere spiegata dal fatto che la gran parte di questi pazienti smette di bere solo quando si manifestano i primi segni di scompenso epatico, indice quindi di una più avanzata malattia epatica, ma la sospensione dell'abuso alcolico, associandosi ad una maggiore rigenerazione epatica, potrebbe di per sé indurre lo sviluppo di foci neoplastici nel fegato cirrotico. Il 15-20% dei pazienti che consumano alcol cronicamente può sviluppare EC anche in assenza di cirrosi epatica. Ciò è verosimilmente legato a fenomeni di genotossicità diretta dell'alcol, ad oggi poco conosciuti (un recente studio ha evidenziato una caratteristica delezione

sul braccio corto del cromosoma 4 in una popolazione di pazienti francesi affetti da HCC con storia di abuso alcolico), ma anche ad un danno indiretto del genoma legato alla produzione di radicali liberi, alla riduzione dei livelli di acido retinoico, alla ridotta acetilazione di carcinogeni o alla riduzione dell'immunosorveglianza (ridotto numero di cellule NK).

In una recente analisi condotta su 232 pazienti affetti da EC seguiti prospetticamente presso il nostro Centro, abbiamo osservato che sia l'eziologia alcolica che quella HBV correlata (infezione attiva o pregressa) costituivano due importanti fattori determinanti una peggior prognosi dei pazienti a 3 anni dalla diagnosi.

Ancora poco conosciuta è la correlazione tra NASH ed EC. Anche in questo tipo di epatopatia, il danno cronico e il continuo stimolo rigenerativo rappresentano il substrato per lo sviluppo di EC, tuttavia, l'iperinsulinismo e l'insulino-resistenza, sembrerebbero contribuire in maniera significativa alla carcinogenesi epatica tra questa tipologia di pazienti.

Infine la contaminazione alimentare soprattutto del mais con aflatossine ha un ruolo significativo nei Paesi in via di Sviluppo, molto scarso invece nei Paesi ricchi. Dall'epossidazione epatica di questi agenti contaminanti, prodotti da *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus*, vengono prodotti metaboliti altamente tossici in grado di legare le basi di guanina del DNA, inducendo mutazioni come quella che conduce all'inattivazione di p53.

La storia naturale dell'EC è eterogenea e, ad oggi, ancora non del tutto nota. Molti passi avanti si sono fatti da quando sono stati avviati i programmi di sorveglianza tra i pazienti cirrotici che hanno permesso di identificare la neoplasia nel suo stadio pre-clinico. Prima del loro avvento, infatti, la diagnosi di EC veniva posta tardivamente, alla comparsa dei sintomi e, pertanto, era quasi sempre caratterizzata da una prognosi infausta. Nella storia naturale dell'EC oggi si è soliti distinguere 3 fasi.

La prima viene definita **fase molecolare** ed è quella in cui si verifica, all'interno della cellula, rappresentata da un epatocita, un biliocita o una cellula staminale epatica, un lento e graduale accumulo di mutazioni genetiche che ne condizionano la trasformazione neoplastica. Questa fase può durare anche più di 30 anni e durante tale stadio "pre-neoplastico", in cui il fegato è, come abbiamo già detto, spesso sede di epatite cronica, cirrosi o entrambe, il ciclo cellulare degli epatociti risulta accelerato a seguito di una sovra-regolazione del percorso mitotico; questo processo, verosimilmente per la maggiore possibilità di introdurre mutazioni, lentamente può condurre alla formazione di popolazioni di epatociti aberranti e displastici che hanno frequentemente

instabilità microsatellitare, occasionali aberrazioni strutturali di geni e/o cromosomi e alterazioni telomerasiche. Dal punto di vista isto-patologico, questo processo si traduce nella formazione di macronoduli rigenerativi (di dimensioni maggiori ai 5 mm di diametro). La loro prevalenza nel fegato cirrotico si aggira intorno 25% e possono associarsi alla presenza di displasia cellulare di basso (**LGDN**, low-grade dysplastic nodule ) o alto grado (**HGDN**, high-grade dysplastic nodule). Il rischio di trasformazione in EC aumenta col grado di displasia fino a più del 60% di possibilità di degenerazione neoplastica a 3 anni per gli HGDN. Anche in quei casi più rari in cui la neoplasia insorge in aree di parenchima cirrotico non dissimili dal parenchima circostante, la carcinogenesi passa attraverso le tappe della displasia a piccole o grandi cellule, di basso ed alto grado con progressivo accumulo di mutazioni.

Questo lento processo di trasformazione dell'epatocita in cellula displastica prima e quindi in cellula di EC, trova il suo punto di non ritorno nell'acquisizione, da parte della cellula, della capacità di invadere lo stroma circostante grazie all'accumulo di alterazioni strutturali irreversibili all'interno di geni e cromosomi.

Alla fase molecolare fa seguito quella cosiddetta **preclinica**, in cui la massa neoplastica appare già ben costituita, ma risulta o ancora troppo piccola (<1 cm) per essere identificata con le tecniche radiologiche o, se più grande, non ancora in grado di associarsi alla comparsa dei sintomi clinici. Man mano che l'EC si accresce modifica la vascolarizzazione al suo interno mediante quel processo che va sotto il nome di **neo-angiogenesi** e che prevede il formarsi all'interno del tessuto neoplastico di una fine vascolarizzazione arteriosa che si sostituisce progressivamente alla tipica vascolarizzazione prevalentemente portale. Questo processo costituisce il presupposto per l'identificazione dell'HCC con le tecniche radiologiche che utilizzano mezzo di contrasto e per terapie come la chemioembolizzazione. Inoltre esso è alla base della recente distinzione tra la fase "early" e quella "very early" dell' EC: il "very early" EC infatti appare ipovascolare all'imaging radiologico ed è caratterizzato da un aspetto solo vagamente nodulare all'analisi istologica, mentre l'"early EC" assume il tipico comportamento radiologico dopo infusione di mezzo di contrasto (enhancement in fase arteriosa e rapido wash out in fase venosa) presentando aspetto di nodulo ben distinto. Tale distinzione non è puramente accademica, ma identifica due entità patologiche caratterizzate da un outcome molto diverso dopo trattamento.

La progressiva arterializzazione del nodulo di EC è alla base dei nuovi criteri EASL (2001) per la diagnostica non invasiva dell'EC: secondo tali criteri qualora 2 tecniche radiologiche confermino l'ipervascolarizzazione arteriosa di noduli maggiori di 2 cm di

diametro in un fegato cirrotico si può porre diagnosi di EC, potendo prescindere dalla conferma biotica.

Tuttavia in un numero seppur limitato di casi (circa il 7% come rilevato in un recente studio di Bolondi et al.) il nodulo di EC, alle immagini radiologiche può apparire ipovascolare anche dopo somministrazione di mdc. Questa tipologia di lesioni sembrerebbe trovare riscontro istologico in forme o ben differenziate o molto poco differenziate (G1 e G3), mentre il tipico pattern vascolare si associerebbe maggiormente alle forme di differenziazione intermedia.

Quando l'HCC accrescendosi raggiunge dimensioni comprese tra 4.5 e 8 cm si realizza l'ultima fase della storia naturale dell'EC, caratterizzata dalla comparsa dei sintomi e che viene pertanto definita **clinica**. Quest'ultima, purtroppo, continua ad essere quasi sempre l'unica fase evidenziabile tra quei pazienti in cui l'EC insorge su fegato sano (15-20% dei casi nei Paesi Occidentali).

L'aggressività biologica dell'EC è determinata sia da caratteristiche proprie della neoplasia che da fattori extratumorali.

Come descritto in molte casistiche, la **velocità di crescita tumorale**, definita dal tempo di raddoppiamento della massa neoplastica, costituisce uno dei fattori che definiscono l'aggressività tumorale. All'EC asintomatico vengono attribuiti tempi di raddoppiamento medi compresi tra 112 e 204 giorni, a seconda dei vari studi, e questa differenza è il risultato sia del diverso grado di attività citoproliferativa, ma anche delle variazioni di questa nel tempo; spesso infatti i noduli presentano una velocità di crescita costante, tuttavia, talora, ad una fase di crescita stabile iniziale fa seguito un'impennata caratterizzata da una rapida accelerazione della proliferazione cellulare; più raramente, la prima fase è seguita da un rallentamento della velocità di crescita.

Proprio per l'estrema variabilità nella cinetica citoproliferativa, talvolta alcuni tumori impiegano anni prima di divenire identificabili, mentre altri possono rendersi manifesti anche solo dopo pochi mesi da un precedente esame negativo. Le modalità di accrescimento della massa neoplastica sono sostanzialmente due: la prima è quella che vede il nodulo neoplastico espandersi ai danni del tessuto circostante che appare pertanto compresso dalla neoplasia. Questa modalità di crescita condiziona frequentemente il formarsi di una capsula di tessuto collagene o di una pseudocapsula che delimitano nettamente il tumore dal resto del parenchima (forme espansive). D'altra parte, alcuni tumori tendono a crescere insinuandosi nelle trabecole epatiche e talora nei sinusoidi (forme infiltranti). Questo ultimo fenotipo, presente in meno del 10% dei casi nei pazienti caucasici, sembrerebbe essere correlato maggiormente all'eziologia da HBV,

soprattutto se in associazione all'HCV. La scarsa delimitazione della massa neoplastica condiziona sicuramente la prognosi in quanto in grado di interferire con l'efficacia delle procedure chirurgiche (resezione) o ablative. L'EC può manifestarsi all'esordio come nodulo singolo o come neoplasia plurifocale. Quest'ultima manifestazione sembrerebbe più comune nei pazienti con eziologia legata all'HBV o con eziologia multifattoriale, rispetto a coloro che presentano un singolo fattore di rischio. La multifocalità dei noduli può essere correlata a più cloni cellulari che si sviluppano indipendentemente o alla precoce metastatizzazione intraepatica di un unico clone mutato. La metastatizzazione intraepatica appare correlata ad un peggiore outcome ed è più frequente per gli EC con grado di differenziazione più basso. Inoltre, il nodulo o i noduli primitivi accrescendosi sono in grado di dare luogo ad una germinazione neoplastica extracapsulare definita satellitosi, considerata oggi un importante predittore di peggior outcome anche dopo trapianto per EC.

Un altro fattore che appare strettamente correlato all'aggressività neoplastica è il **grado di differenziazione cellulare** ed il suo ruolo prognostico alla diagnosi è oggi considerato così importante da indurre alcuni Centri a non trapiantare pazienti con epatocarcinomi poco differenziati.

Nella gran parte dei casi esiste una correlazione diretta tra il grado di differenziazione cellulare e le dimensioni della neoplasia. Durante le varie fasi di crescita, infatti, all'interno della cellula neoplastica si verificano quelle mutazioni genomiche che, inducendo una progressiva sdifferenziazione cellulare, consentono un aumento dell'attività proliferativa e la riduzione della coesione intercellulare.

Anche la capacità di infiltrare le più fini diramazioni vascolari epatiche (**angioinvasività**) sembrerebbe essere correlata alle dimensioni della neoplasia (una percentuale compresa tra il 24 e il 40% dei tumori di diametro inferiore ai 2 cm presenta infatti invasione microvascolare all'esame anatomo-patologico, ma questo accade in più del 50% dei casi per tumori di dimensioni superiori ai 4 cm). A sua volta, l'angioinvasività sembrerebbe essere direttamente correlata con il grading istologico, infatti secondo alcuni studi circa il 12% dei tumori ben differenziati presenterebbe invasione microvascolare, rispetto a più del 50% verificabile nei tumori poco differenziati.

Dall'analisi dell'outcome dei pazienti seguiti presso il nostro Centro, l'invasione macrovascolare, definita dalla presenza di trombosi portale neoplastica, risulta il più potente predittore di mortalità a 3 anni con un OR di 29,9.

Il 30-70% degli EC secerne **alfa-fetoproteina** (AFP) ed in metà di questi casi si osserva un correlazione diretta tra l'entità dell'incremento dei valori circolanti di AFP e le



dimensioni del tumore. A livelli di AFP > 10.000 ng/ml alla diagnosi corrispondono di solito tumori poco differenziati e sopravvivenza media di circa 7-8 mesi, come verificato in alcuni studi, mentre livelli sierici di AFP < 200 ng/ml corrispondono a carcinomi ben differenziati con sopravvivenza media di circa 34 mesi. Elevati livelli circolanti di AFP rappresentano comunque un predittore indipendente di prognosi sfavorevole anche perché suggestivi di carcinogenesi multicentrica metacrona.

Predittori più fini dell'aggressività biologica dell'EC, ma poco o per nulla utilizzati nella pratica clinica, sono la mutazione del recettore per gli estrogeni, gli indici di citoproliferazione, i regolatori del ciclo cellulare e dell'apoptosi, l'attività telomerasica. Esistono anche fattori extratumorali in grado di condizionare la storia naturale della neoplasia e tra questi ricordiamo il **sex** (quello maschile, oltre a costituire un fattore di rischio per la comparsa di EC in corso di cirrosi epatica, sembrerebbe, secondo alcuni autori, anche in grado di peggiorarne la prognosi per un'azione sfavorevole indotta dal testosterone) e la **risposta immunitaria** (come evidenziabile nelle recidive neoplastiche dopo trapianto di fegato o nei pazienti immunocompromessi). Risultati controversi emergono sul ruolo dell'**età**: infatti alcuni studi evidenzerebbero una prognosi peggiore nei pazienti con età avanzata, tuttavia ciò potrebbe essere correlato ad una riduzione globale dell'aspettativa di vita o ad una limitazione dei trattamenti legata alla frequente comorbidità. Dall'analisi dell'aspettativa di vita di più di 400 pazienti affetti da EC seguiti presso il nostro Centro risulta evidente un andamento gaussiano, con le età più giovani e quelle più avanzate caratterizzate da una prognosi peggiore.

Nonostante la tendenza ad invadere il microcircolo ed i vasi venosi, l'EC tende però a rimanere confinato nel fegato. La **metastatizzazione extra-epatica** è un evento piuttosto raro e, solitamente, tardivo. L'accrescimento per contiguità può coinvolgere il diaframma. Con la progressione neoplastica possono comparire metastasi nei linfonodi del peduncolo epatico ed, a distanza, soprattutto nel polmone; meno frequenti le localizzazioni ossee, cerebrali, surrenaliche. Nella sua evoluzione la neoplasia invade la vena porta e le vene sovraepatiche e da qui può risalire attraverso la cava inferiore fino a determinare trombosi neoplastiche massive aggettanti all'interno dell'atrio destro.

I **segni e sintomi** che più comunemente si accompagnano alla diagnosi di EC sono quelli legati alla cirrosi epatica: epatomegalia, dolore, ittero, ascite, astenia-malessere, febbre, calo ponderale, emorragia digestiva, encefalopatia epatica. Solo nelle fasi più avanzate compaiono le manifestazioni sistemiche caratterizzate dalla cosiddetta "sindrome costituzionale" (anoressia, malessere generale e calo ponderale).

La prognosi dell'EC non dipende solo dallo stadio della neoplasia (numero e dimensioni dei noduli, invasione vascolare, presenza di metastasi), ma anche dalla funzione epatica residua, sia perché essa può essere di per sé causa di mortalità in questi pazienti, sia perché è in grado di influenzare la scelta del trattamento o, negli stadi avanzati, impedirlo. Ed è per questa stretta relazione tra EC e cirrosi epatica che un sistema stadiativo ampiamente utilizzato per definire la prognosi della gran parte dei tumori come il **TNM**, nonostante le numerose revisioni avvenute nel tempo, risulta poco predittivo per l'EC. Così negli ultimi anni vari sistemi stadiativi sono stati proposti nel tentativo di unire caratteristiche proprie della neoplasia e parametri di funzione epatica residua. Il primo tra questi sistemi fu quello proposto da **Okuda** nel 1985 che associava l'ascite e i valori di albumina e bilirubina come variabili legate alla funzione epatica alle dimensioni della neoplasia. In tale sistema stadiativo mancavano tuttavia quelle variabili legate alla neoplasia (come l'invasione vascolare, la crescita uni o multifocale della neoplasia o la presenza di metastasi a distanza) che furono successivamente identificate come fattori prognostici di notevole importanza. Nel 1998, dall'analisi retrospettiva di 435 pazienti, per lo più trattati con terapia percutanea, nasceva il **CLIP** (Cancer of the Liver Italian Program) score che oltre alla funzione epatica (qui rappresentata dalla classe funzionale di Child Pugh) e alle dimensioni della neoplasia identificava nella focalità delle lesioni, nei valori di AFP e nella presenza di angioinvasione tre importanti parametri di aggressività neoplastica in grado di modificare la prognosi dei pazienti affetti da EC. Nel 1999 veniva proposta la classificazione stadiativa del **BCLC** (Barcelona Clinic Liver Cancer) al fine di definire, oltre alla prognosi, anche la pianificazione di strategie terapeutiche. Questo sistema stadiativo inoltre si proponeva di ridefinire la prognosi dei pazienti negli stadi più precoci, contestando ai precedenti di fornire informazioni solo per gli stadi più avanzati. Il BCLC inoltre, identificava nel Performance Status un elemento importante da considerare nella valutazione prognostica.

Gli autori stratificano i pazienti affetti da EC in 4 gruppi di rischio, proponendo differenti strategie terapeutiche per ogni gruppo. Lo stadio A identifica i tumori in fase "early" suscettibili di trattamenti radicali (resezione, trapianto o trattamenti percutanei), nello stadio B invece rientrano i tumori in stadio "intermedio" suscettibili di trattamento chemioembolizzante. Lo stadio C definisce quei pazienti con neoplasia avanzata (invasione vascolare e metastasi a distanza e/o PST 1-2) per i quali sono suggeriti trattamenti palliativi o nuovi farmaci in corso di sperimentazione. Oggi il trattamento farmacologico proposto per questi pazienti è rappresentato dalla terapia con Sorafenib, farmaco citostatico che ha mostrato discreti risultati nel trattamento di questi pazienti a

fronte di scarsi e gestibili effetti collaterali. Infine nello stadio D rientrano i pazienti con malattia terminale o per lo scompenso epatico (CPT C) o per PS scadente (3-4). Per questi pazienti è suggerita solo una terapia di supporto. La sopravvivenza a 1,3 e 5 anni per i pazienti in stadio A è del 85%, 62% e 51% rispettivamente. Per i pazienti suscettibili di trattamento resettivo la sopravvivenza sembra influenzata anche da altri fattori quali la presenza di ipertensione portale e i livelli di bilirubina, infatti nei pazienti che presentano alterati livelli di bilirubina ed un alto HVPG, la sopravvivenza a 3 anni è pari al 35% rispetto all'87% di coloro che vanno incontro all'intervento di resezione epatica con normali valori di pressione portale e di bilirubina.

Il sistema **JIS** (Japan Integrated Staging) si basa sulla stadiazione TNM modificata, dove il valore del T è determinato dalla contemporanea presenza o meno dei 3 seguenti fattori: tumore singolo, di dimensioni inferiori ai 2 cm, assenza di interessamento vascolare (T1 soddisfa tutti e tre i criteri, T2 due dei tre, T3 uno solo dei tre, T4 nessuno dei tre) associata alla valutazione della funzione epatica seguendo la classificazione di Child Pugh.

Il **CUPI** (Chinese University Prognostic Index) combina il sistema TNM convenzionale ad altri parametri di funzione epatica e crescita tumorale (ascite, AFP, bilirubina e fosfatasi alcalina) identificando 3 differenti gruppi di rischio. Questo sistema soffre probabilmente del fatto che la gran parte degli EC valutati insorgeva nel contesto di un'epatopatia HBV positiva e non è mai stato validato esternamente.

Infine, nel tentativo di creare una classificazione molto semplice in grado di predire la sopravvivenza, il **French scoring system** identifica cinque fattori prognostici: indice di Karnofsky, livelli sierici di bilirubina, fosfatasi alcalina e AFP oltre all'evidenza ecografica di trombosi portale. Dalla combinazione di questi fattori sono stati creati anche in questo sistema 3 gruppi con prognosi ad 1 anno molto differente (nel lavoro originario: 79% nel gruppo A, 31% nel gruppo B, 4 % nel gruppo C).

Il dibattito su quale sia il miglior sistema stadiativo tra quelli proposti è ancora aperto e probabilmente non si giungerà mai ad una risposta definitiva in quanto l'estrema eterogeneità di questa neoplasia, i multipli fattori che ne influenzano il decorso, la diversa disponibilità di risorse diagnostiche e terapeutiche, discriminano popolazioni non omogenee di pazienti, nei quali un dato sistema mostrerà una performance discriminativa o predittiva migliore rispetto agli altri. Per di più il trattamento ha modificato in maniera significativa la storia naturale di questi pazienti e i sistemi stadiativi non possono prescindere da questo dato. In una recente analisi eseguita su circa 400 pazienti affetti da EC e afferiti al nostro Centro abbiamo osservato una migliore performance del CLIP tra

i pazienti trattati con terapia ablativa o BSC, mentre il BCLC mostrava una maggiore capacità predittiva della prognosi nei pazienti sottoposti a resezione chirurgica o chemioembolizzazione. Né CLIP, né BCLC, né TNM mostravano alcuna abilità discriminativa o predittiva nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato entro i Criteri di Milano, a sottolineare come questo trattamento sia l'unico a cambiare in modo radicale la storia naturale di questa neoplasia in una popolazione ben selezionata di pazienti.

Pochi dati esistono in letteratura riguardanti la prognosi dei pazienti con EC di piccole dimensioni non sottoposto ad alcun trattamento. In uno studio italiano che valutava 39 pazienti con EC < 5 cm, la sopravvivenza rispettivamente a 1,2 e 3 anni era dell' 81%, 55.7% e 21%, tuttavia, considerando solo i casi in stadio A di Child-Pugh, la sopravvivenza dei pazienti a 2 anni migliorava nettamente (82% vs. 36% dei casi in classe B-C di Child-Pugh). Secondo un altro studio spagnolo la prognosi dei pazienti non trattati migliorava sensibilmente in assenza di angioinvasione, metastasi o sindrome costituzionale. Per quei tumori di grosse dimensioni (interessamento di più del 50% dell'intero fegato), con invasione macrovascolare, metastasi e compromissione clinica generale (stadio terminale), la sopravvivenza attesa va da qualche settimana a pochi mesi.

I pazienti affetti da EC muoiono nella gran parte dei casi per progressione neoplastica o, in una percentuale inferiore di casi, per scompenso epatico. Talora l'emorragia gastro-esofagea, legata prevalentemente all'invasione vascolare della neoplasia, può rappresentare l'evento condizionante l'exitus; nella sua evoluzione infatti il tumore, come già detto, tende ad invadere le vene sovraepatiche e la vena porta e può determinare trombosi progressive sino alla cava, embolie polmonari, occlusione completa dell'atrio destro e trombosi del tronco portale con gravi emorragie conseguenti a varici esofagee. Infine, cause di morte molto più rare sono rappresentate dalle infezioni e dall'emoperitoneo da rottura del tumore.

## Riferimenti BIBLIOGRAFICI

1. Liu CJ, Kao JH. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiology and pathogenic role of viral factors. *J Chin Med Assoc.* 2007 Apr;70(4):141-5.
2. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S5-S16.
3. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S87-96.
4. Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis.* 2007 Feb;11(1):191-207
5. Jackson PE, Groopman JD. Aflatoxin and liver cancer. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1999 Dec;13(4):545-55.
6. D'Errico A, Baccharini P, Fiorentino M, Ceccarelli C, Bonazzi C, Ponzetto A, Scoazec JY, Mancini AM, Grigioni WF. Histogenesis of primary liver carcinomas: strengths and weaknesses of cytokeratin profile and albumin mRNA detection. *Hum Pathol* 1996; 27: 599-604
7. Borzio M, Fargion S, Borzio F, Fracanzani AL, Croce AM, Stroffolini T, Oldani S, Cotichini R, Roncalli M. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003; 39: 208-14
8. Tajima T, Honda H, Taguchi K, Asayama Y, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Irie H, Aibe H, Shimada M, Masuda K. Sequential hemodynamic change in hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: CT angiography and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 885-897
9. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis.* 2005;25(2):133-42.
10. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001 Sep;35(3):421-30.
11. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, Venturi AM, Piscaglia F. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005 Jul;42(1):27-34.
12. Jang HJ, Kim TK, Burns PN, Wilson SR. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation. *Radiology.* 2007 Sep;244(3):898-906.
13. Cheng SJ, Freeman RB Jr, Wong JB. Predicting the probability of progression-free survival in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2002; 8: 323-8
14. Grigioni WF, D'Errico A, Biagini G, Mazziotti A, Bolondi L, Liotta LA, Mancini AM, Garbisa S. The capsule surrounding primary liver tumors: wherefrom its prognostic significance? *Int J Cancer* 1990; 45: 637-43
15. Sheu JC, Huang GT, Chou HC, Lee PH, Wang JT, Lee HS, Chen DS. Multiple hepatocellular carcinomas at the early stage have different clonality. *Gastroenterology* 1993; 105: 1471-6
16. Kondili LA, Lala A, Gunson B, Hubscher S, Olliff S, Elias E, Bramhall S, Mutimer D. Primary hepatocellular cancer in the explanted liver: outcome of transplantation and risk factors for HCC recurrence. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Sep;33(7):868-73.
17. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, Burra P, Fagioli S, Farinati F, Ruge M, D'Amico DF. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2004 Feb;239(2):150-9
18. Esnaola NF, Lauwers GY, Mirza NQ, Nagorney DM, Doherty D, Ikai I, Yamaoka Y, Regimbeau JM, Belghiti J, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Predictors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Surg.* 2002 Mar-Apr;6(2):224-32
19. Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Osada T, Kiriyaama S, Sone Y, Toyoda H, Shimada S, Takahashi M, Sassa T. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 25: 87-92
20. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, Rapaccini G, Del Poggio P, Di Nolfo MA, Benvegnù L, Zoli M, Borzio F, Bernardi M, Trevisani F. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol.* 2006 Mar;101(3):524-32.

21. Gianni S, Cecchetto A, Altavilla G, Ragazzi R, Bertazzo M, De Giorgio M, Baldan A, Faggioli S, Farinati F. Tumour staging, morphology and p53 overexpression concur in predicting survival in hepatocellular carcinoma. *J Intern Med*. 2005 Apr;257
22. Lechel A, Holstege H, Begus Y, Schienke A, Kamino K, Lehmann U, Kubicka S, Schirmacher P, Jonkers J, Rudolph KL. Telomerase deletion limits progression of p53-mutant hepatocellular carcinoma with short telomeres in chronic liver disease. *Gastroenterology*. 2007 Apr;132(4):1465-75.
23. Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov;
24. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG et al. (eds) *AJCC Cancer Staging Manual (6th edn)*. Springer, Chicago 2002; 131-144
25. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56 : 918-928
26. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31 : 840-845
27. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19 : 329-338
28. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003; 38: 207-215
29. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002; 4: 1760-1769
30. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C for the Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999; 31 : 133-141
31. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, Rigamonti A, Barbara C, Grigioni W, Mazziotti A. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16: 132-7

## EPATOCARCINOMA: INQUADRAMENTO ANATOMO-PATOLOGICO

Maria Guido

Università degli Studi di Padova

Padova

### Concetti chiave

- L'epatocarcinoma ha origine attraverso un processo multi-stadio le cui fasi pre-neoplastiche sono fenotipicamente caratterizzate.
- La diagnosi differenziale tra noduli displastici e HCC *early* è impossibile con metodi strumentali e richiede l'esame istologico con l'ausilio di indagini immunostochimiche.
- Gli epatocarcinomi che comprendono cellule con fenotipo ed immunofenotipo di cellule progenitrici hanno una prognosi più severa. Per tale motivo è proposta una nuova classificazione degli epatocarcinomi che include la immunoreattività per cheratina-19.

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è una neoplasia maligna che nella gran parte dei casi si sviluppa nel contesto di malattie epatiche croniche. Sebbene la evidenza clinica di HCC coincida generalmente con lo stadio di cirrosi, recenti evidenze suggeriscono che le più precoci alterazioni molecolari implicate nella epatocarcinogenesi si realizzino, attraverso meccanismi epigenetici, prima dello sviluppo della cirrosi.

Studi condotti con differenti metodologie hanno dimostrato che lo sviluppo di HCC si realizza attraverso stadi successivi, fenotipicamente definiti. L'affinamento delle metodiche diagnostiche e, più recentemente, gli studi basati sull'utilizzo di fegati espuntati, hanno modificato l'approccio nosografico all'epatocarcinoma e alle lesioni preneoplastiche (Tavola 1). Con l'eccezione dei foci displastici, che sono lesioni sub-microscopiche il cui rilievo è incidentale, tutte le altre categorie possono avere rilevanza strumentale e macroscopica. La autonomia nosografia delle differenti categorie di lesione è giustificata sia dal punto di vista delle specificità anatomo-patologiche che per le implicazioni prognostiche.

### **Foci displastici**

Rappresentano la lesione più precoce, morfologicamente identificabile, del processo epatocarcinogenetico. Sono per definizione lesioni di dimensione < mm.1 e pertanto non hanno rilevanza macroscopica. Numerose evidenze indicano che i foci displastici a piccole cellule sono veri precursori neoplastici, mentre quelli a grandi cellule sono associati con epatocarcinoma, ma non possiedono caratteristiche di veri precursori. Sia i foci a piccole cellule che quelli a grandi cellule sono considerati fattori di rischio per lo sviluppo di epatocarcinoma e devono essere pertanto ricercati e segnalati dal patologo.

### **Noduli displastici**

I noduli displastici possono essere identificati radiologicamente, ma la loro definitiva diagnosi richiede un esame istologico. Sia i noduli displastici di alto che quelli di basso grado sono considerati indicatori di rischio di epatocarcinoma, ma tale rischio è significativamente aumentato solo in presenza di noduli displastici di alto grado.

### **Epatocarcinoma *small***

Convenzionalmente un epatocarcinoma è definito *small* quando ha diametro uguale o inferiore a cm. 2. L'esperienza giapponese ha documentato l'esistenza di due



tipi di *small* HCC: il tipo "vagamente nodulare" (sinonimi: HCC a margini indistinti, HCC *early*) ed il tipo "distintamente nodulare". La distinzione tra le due forme è indispensabile poiché esse hanno significato biologico differente. Come implicito nella denominazione, il tipo vagamente nodulare è considerato precursore del tipo distintamente nodulare e, nella quasi totalità dei casi, è un HCC ben differenziato. Al contrario, il carcinoma *small* di tipo nodulare è, in una elevata percentuale di casi, un HCC moderatamente differenziato, si associa ad invasione portale nel 27% dei casi e a piccole metastasi intraepatiche in circa il 10% dei casi. Studi giapponesi hanno dimostrato che la sopravvivenza a 5 anni è del 93% in presenza di HCC vagamente nodulare e del 54% nei casi di HCC distintamente nodulare.

La diagnosi differenziale tra HCC *early* e nodulo displastico di alto grado è radiologicamente impossibile. Anche la interpretazione istologica è difficile, specie in campioni bioptici e richiede notevole esperienza. La citologia agoaspirativa non è indicata per questo tipo di diagnostica e deve essere riservata ai soli casi in cui si sospetti HCC moderatamente o scarsamente differenziato. Nonostante siano stati effettuati numerosi studi, i criteri morfologici per la diagnosi di certezza sono ancora controversi. In presenza di quadri istologici dubbi, l'invasione stromale è considerata la lesione istologica più utile per la diagnosi di certezza di HCC. Nei campioni bioptici, tuttavia, l'invasione stromale è osservata raramente. Costituisce indispensabile complemento diagnostico la ricerca di espressione di Glypican 3, la cui presenza deve indirizzare verso la diagnosi di HCC (Specificità 96%).

La progressione di HCC dalla fase *early* alla fase avanzata si realizza per progressiva de-differenziazione che generalmente ha inizio nella porzione centrale del nodulo neoplastico. In noduli di diametro compreso tra 1.5 e 3 centimetri è frequente il rilievo di aree con differente grado di differenziazione, mentre è raro che noduli di diametro superiore conservino aree ben differenziate. I meccanismi che regolano la de-differenziazione non sono ben chiariti.

### **Quadri patologici di HCC**

Tradizionalmente l'epatocarcinoma è stato distinto in tre tipi macroscopici:

- Nodulare: tumore singolo o multiplo con margine netto, spesso capsulato
- Massivo: neoplasia di grande dimensione a contorno lobulato. Generalmente occupa un intero lobo
- Diffuso: noduli piccoli che sostituiscono l'intero fegato.

Il gruppo giapponese di studio dell'epatocarcinoma ha sottoclassificato il tipo nodulare in tre sottotipi: nodulare semplice (che comprende l'epatocarcinoma *small nodulare*), nodulare semplice con crescita extranodulare e multinodulare confluyente. Uno studio di follow-up di 65 casi di noduli con diametro inferiore a cm. 5 ha dimostrato che la prognosi è significativamente più severa nel sottotipo multinodulare confluyente.

Le varianti istologiche di HCC per le quali è giustificata una autonomia nosografica sono rappresentate dall'epatocarcinoma fibrolamellare e dall'epatocarcinoma a cellule chiare.

L'epatocarcinoma fibrolamellare insorge in fegati non cirrotici di soggetti più giovani di quelli in cui insorge l'epatocarcinoma in cirrosi. Ha prognosi più favorevole.

L'epatocarcinoma a cellule chiare ha una maggiore predilezione per il sesso femminile e alcuni studi ne suggeriscono una prognosi meno severa. Devono essere differenziati da carcinomi a cellule chiare di diversa istogenesi (es. carcinoma renale)

Secondo i criteri WHO, l'epatocarcinoma è istologicamente classificato in 4 gradi di differenziazione:

- HCC ben differenziato: corrisponde al grado 1 di Edmondson. È generalmente osservato in lesioni di piccole dimensioni ed è raro che un HCC di diametro superiore a cm. 5 sia interamente ben differenziato. Kojiro ha riportato solo 3 casi su 1450 osservazioni, di lesione di diametro superiore a cm 10 costituite da HCC ben differenziato. Si trattava in tutti i casi di lesioni insorte in fegato non-cirrotico. Come accennato, gli epatocarcinomi ben differenziati pongono problemi di differenziazione dai noduli displastici, specie su materiale biotico. Tecniche immunoistochimiche possono essere di ausilio. In fegato sano, l'epatocarcinoma ben differenziato deve essere distinto da un adenoma.
- HCC moderatamente differenziato: corrisponde al grado 2 di Edmondson ed ha un pattern trasecolare e pseudoghiandolare. Generalmente non pone problemi di interpretazione diagnostica.
- HCC scarsamente differenziato: corrisponde al grado 3 di Edmondson ed è suddiviso nei tipi solido e a cellule giganti. Generalmente non pone problemi di interpretazione diagnostica.
- HCC indifferenziato: è una neoplasia generalmente solida che corrisponde al grado 4 di Edmondson. Senza l'ausilio di colorazioni immunoistochimiche può essere difficile la diagnosi differenziale con neoplasie a differente istogenesi.

### ***Epatocarcinoma e cellule stem***

Non esistono dati che consentano di affermare con certezza se l'epatocarcinoma origini dalla trasformazione di un epatocita maturo o di una cellula stem. Nel fegato si ritiene che cellule progenitrici siano localizzate nei canali di Hering e nei dotti. Tali cellule esprimono citocheratine biliari e molecole di adesione epiteliale (EpCAM). Un ruolo delle cellule progenitrici nella cancerogenesi epatica è stato suggerito dalla osservazione di neoplasie con fenotipo misto epato-colangiolare. Studi con metodi immunohistochimici hanno dimostrato che una percentuale di HCC compresa tra 28% e 50% esprime marcatori di cellule progenitrici/biliari, (CK7 e CK19). Morfologicamente le cellule che esprimono tali marcatori hanno aspetto "immaturato", intermedio tra epatocita e colangiocita .

Cellule tumorali con fenotipo di cellule progenitrici potrebbero derivare da trasformazione di cellule progenitrici (teoria dell'arresto maturativi) o da cellule trasformate dedifferenziate (teoria della dedifferenziazione). È stato dimostrato che, indipendentemente dalla loro possibile origine, la presenza di una popolazione cellulare che esprime CK19, conferisce all'epatocarcinoma una prognosi più severa e una maggiore tendenza a recidivare dopo trapianto. Sulla base di tali osservazioni, è stato recentemente proposto (Consensus Conference, Leuven 2006) di sottoclassificare gli epatocarcinomi in HCC/CK19-positivi (positività documentata in > 5% della popolazione cellulare) e HCC/CK19-negativi.

### ***Istologia e prognosi***

Le dimensioni ed il numero delle lesioni, la invasione microvascolare ed il grado di differenziazione sono parametri associati con la prognosi dopo resezione chirurgica o dopo trapianto. La accurata valutazione pre-operatoria di questi parametri è difficile. Uno studio recente ha dimostrato che la grandezza e il numero di tumori ed il grado di differenziazione sono predittivi della invasione microvascolare documentata nel campione resecato. La integrazione dei dati strumentali con il *grading* ottenuto con biopsia potrebbe pertanto consentire una migliore stadiazione ai fini delle decisioni terapeutiche.

Tavola 1. Fenotipi della epatocarcinogenesi

---

Focus displastico

- a piccole cellule
- a grandi cellule

Nodo displastico

- di basso grado
- di alto grado

Epatocarcinoma *early* (HCC *small* di tipo vagamente nodulare)

Epatocarcinoma avanzato

## BIBLIOGRAFIA

1. Cillo U, *et al.*. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004;239(2):150-9.
2. Kojiro M, *et al.* Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis* 2005;25(2):133-42.
3. Wanless IR. Liver biopsy in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9(2):281-5, vii.
4. Kojiro M. Histopathology of liver cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(1):39-62.
5. Libbrecht L, *et al.* Preneoplastic lesions in human hepatocarcinogenesis. *Liver Int* 2005;25(1):16-27
6. Quaglia A, *et al.* Classification tool for the systematic histological assessment of hepatocellular carcinoma, macroregenerative nodules, and dysplastic nodules in cirrhotic liver. *World J Gastroenterol* 2005;11(40):6262-8.
7. Libbrecht L, *et al.* Glypican-3 expression distinguishes small hepatocellular carcinomas from cirrhosis, dysplastic nodules, and focal nodular hyperplasia-like nodules. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(11):1405-11.
8. Grasso A, *et al.* Liver transplantation and recurrent hepatocellular carcinoma: predictive value of nodule size in a retrospective and explant study. *Transplantation* 2006;81(11):1532-41.
9. Durnez A, *et al.* The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006;49(2):138-51.
10. Roskams T. Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Oncogene* 2006;25(27):3818-22..
11. Llovet JM, *et al.* A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006;131(6):1758-67.
12. Lee JS, *et al.* A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med* 2006;12(4):410-6.
13. Kojiro M. Diagnostic discrepancy of early hepatocellular carcinoma between Japan and West. *Hepatol Res* 2007;37 Suppl 2:S121-4.
14. Park *et al.* Ductular reaction is helpful in defining early stromal invasion, small hepatocellular carcinomas, and dysplastic nodules. *Cancer* 2007;109(5):915-23.
15. Wanless IR. International consensus on histologic diagnosis of early hepatocellular neoplasia. *Hepatol Res* 2007;37 Suppl 2:S139-41.
16. Kim BK, *et al.* Prediction of microvascular invasion before curative resection of hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2007 Dec 19; [Epub ahead of print]

# Epidemiologia dell'epatocarcinoma in Italia

Tommaso Stroffolini  
Dipartimento di Gastroenterologia  
Ospedale S. Giacomo, Roma

---

---

---

---

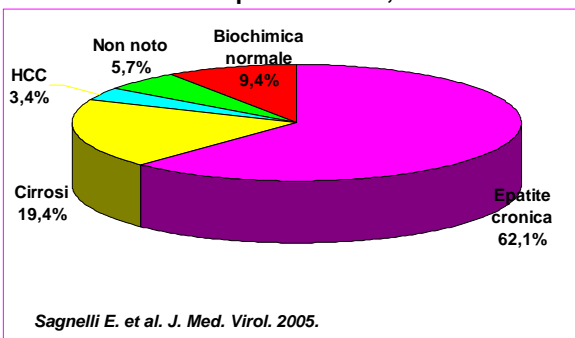
---

---

---

---

**Distribuzione percentuale delle varie  
categorie diagnostiche in 9997 epatopazienti  
in 79 ospedali italiani, 2001**



---

---

---

---

---

---

---

---

**HCC ha rappresentato il 18% dei  
trapianti di fegato effettuati in Italia  
nel periodo 1983 - 1999.**

---

---

---

---

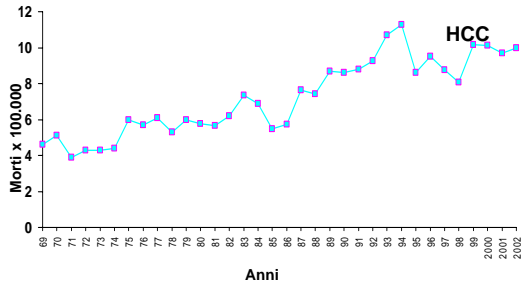
---

---

---

---

**Tasso di mortalità (decessi per 100.000 abitanti) per HCC in Italia 1969-2002**



Dati ISTAT

---

---

---

---

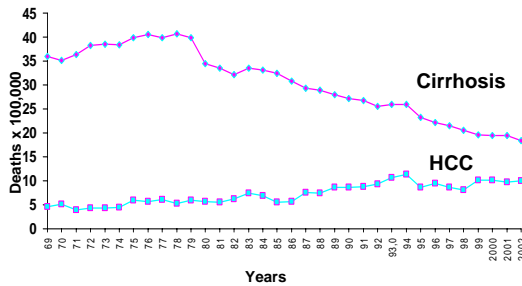
---

---

---

---

**Mortality rates (deaths per 100,000 inhabitants) of liver cirrhosis and HCC in Italy, 1969-2002**



Source of data: ISTAT

---

---

---

---

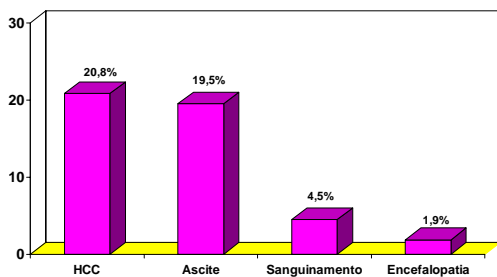
---

---

---

---

**Percentuale (%) delle diverse complicanze in 312 soggetti con cirrosi virale Child A**



Benvegnu L. et al. GUT 2004

---

---

---

---

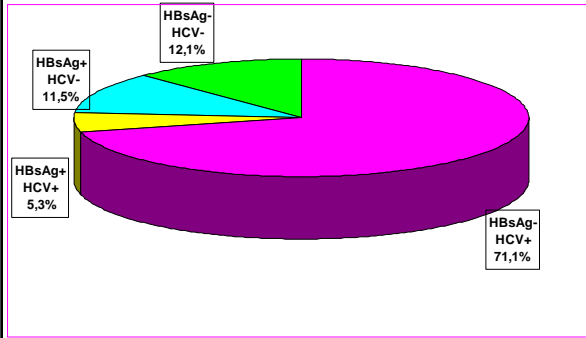
---

---

---

---

**Prevalenza di marcatori di virus epatitici  
in 1148 soggetti con epatocarcinoma in Italia, 1996-1997**



Stroffolini T., J. Hepatol, 1998

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Prevalenza dei fattori eziologici di epatocarcinoma  
in tre diversi studi in Italia**

Fattore eziologico	1992* n. di casi 217	1997** n. di casi 1148	2001*** n. di casi 341
HBsAg+	12,5	11,5	12,3
HCV+	70,1	71,1	71,3
HBsAg+/HCV+	2,3	5,3	3,2
Altre cause	8,2	8,4	10,6
Criptogeniche	6,9	3,7	2,6

Altre cause include: alcol, emocromatosi, CBP, epatite autoimmune, NHFLD

\* De Bac C. et al. Hepatology 1994

\*\* Stroffolini T. et al. J. Hepatol. 1998

\*\*\* Stroffolini T. et al. Dig. Liver Dis. 2005

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Variazioni temporali della prevalenza di HBsAg  
in soggetti con epatocarcinoma in Italia**

1980	30,3%	Pagliari et al. Hepato-Gastroenterol
1998	11,5%	Stroffolini et al. J. Hepatology

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



**Probabilità di sviluppo di epatocarcinoma in relazione a presenza o assenza di anti-HCV ed HBsAg**

Anti-HCV	HBsAg	O.R.	(C.I. 95 %)
-	-	1	
+	-	21,3	(8,8 – 51,5)
-	+	13,3	(5,5 – 32,2)
+	+	77,0	(3,8 – 40,2)

*Stroffolini et al. J. Hepatology 1993*

---

---

---

---

---

---

---

---

**Incidenza per 100 anni persona di epatocarcinoma in 259 soggetti con cirrosi virale Child A.**

Marcatore virale	Incidenza per 100 p. y.
HBsAg+	2,0
Anti-HCV+	3,7
HBsAg+/Anti-HCV+	6,4

*Chiaramonte et al. Cancer 1999*

---

---

---

---

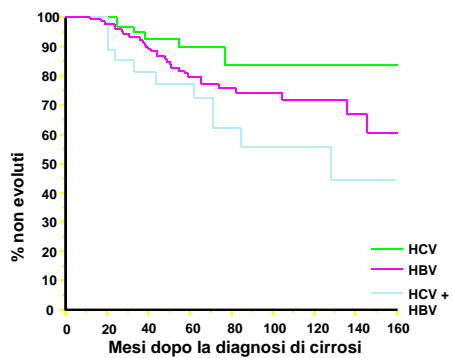
---

---

---

---

**Incidenza di HCC in 259 soggetti con cirrosi virale**



*Chiaramonte et al. Cancer 1999*

---

---

---

---

---

---

---

---

**Interazione additiva tra assunzione di alcol e presenza di HBV o di HCV. O.R. aggiustati per età, sesso e residenza**

Marcatore virale	Assunzione di alcol (g/die)	
	0-60	> 60
	O.R. (C.I. 95%)	O.R. (C.I. 95%)
HBsAg -/HCV-	1	7.0 (4.5 - 11.1)
HBsAg +/HCV-	22.8 (12.1 - 42.8)	48.6 (24.1 - 98.0)
HBsAg -/HCV+	55.0 (29.9 - 101.0)	109 (50.9 - 233.0)

I soggetti HBsAg+/HCV+ sono stati esclusi dall'analisi  
 Donato et al. Am. J. Epidemiol. 2002

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Fattori di rischio associati allo sviluppo di epatocarcinoma in soggetti con cirrosi.**

Fattori di rischio	O.R.	(C.I. 95 %)
Anti-HCV+	2,0	(1,3 - 3,2)
HBsAg+	2,0	(1,1 - 4,2)
Anti-HBc+	1,3	(0,8 - 2,0)
Alcol+	1,2	(0,7 - 2,0)

Simonetti et al. Ann. Int. Med. 1992

---

---

---

---

---

---

---

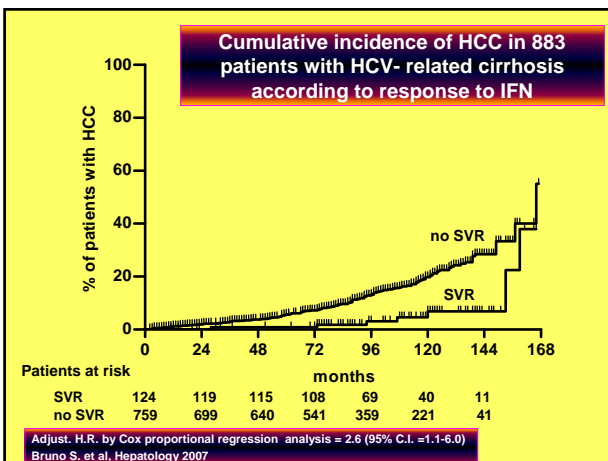
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

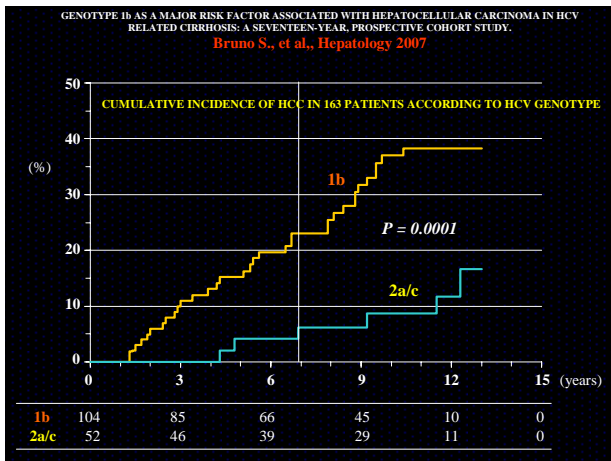
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Factors associated with the likelihood of HCC development  
Bruno S., et al., Hepatology 2007

<b>Esophageal varices</b>	<b>2.15 (1.03 – 4.47)</b>
<b>Genotype 1b</b>	<b>3.02 (1.40 – 6.53)</b>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Rischio Relativo di HCC associato al consumo di caffè  
(consumo >2 tazze/die)**

	R.R.	(C.I. 95 %)
Soggetti con anamnesi negativa per malattia epatica	0,69	(0,55 – 0,87)
Soggetti con anamnesi positiva per malattia epatica	0,56	(0,35 – 0,91)
<b>Totale</b>	<b>0,57</b>	<b>(0,49 – 0,67)</b>

Larsson et al. Gastroenterology 2007

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Fattori di rischio associati ad HCC.  
O.R. aggiustati mediante regressione logistica.**

Fattore di rischio	O.R.	(95 % C.I.)
HBV+	15,3	(8,3 - 28,1)
HCV+	24,8	(14,3 - 43,1)
Introito alcolico (g/die):		
0 - 40	1	
41 - 80	1,8	(0,9 - 3,4)
> 80	7,1	(3,9 - 13,0)
Introito di caffè (tazze/die):		
nessuna	1	
1 - 2	0,8	(0,4 - 1,3)
3 - 4	0,4	(0,2 - 0,8)
≥ 5	0,3	(0,1 - 0,7)

*Gelatti et al. J. Hepatol. 2005*

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**O.R.\* per l'associazione con HBV, HCV e consumo etanolic  
in soggetti con epatocarcinoma in base al consumo di caffè.**

Fattore di rischio	Consumo di caffè (tazze/die)	
	0 - 2 O.R. (95 % C.I.)	> 2 O.R. (95 % C.I.)
HBV+	16,4 (7,1 - 38,2)	7,3 (3,3 - 16,1)
HCV+	38,2 (18,2 - 80,1)	9,0 (4,5 - 17,8)
Introito alcolico (g/die):		
0 - 40	1	
41 - 80	1,5 (0,7 - 3,2)	0,8 (0,3 - 0,7)
> 80	5,7 (2,9 - 11,2)	3,3 (1,6 - 6,7)

\* Aggiustati per età, sesso e le altre variabili in tabella

*Gelatti et al. J. Hepatol. 2005*

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Prevalenza di HBsAg nella popolazione generale in  
alcuni comuni d'Italia nel corso degli anni '90**

Comune (Regione)	N° soggetti	Prevalenza di HBsAg	Anno
Valentano (Lazio)	681	1,0%	1994
Sersale (Calabria)	1352	0,8%	1996
Buonalbergo (Campania)	488	0,2%	1997
Camporeale (Sicilia)	721	0,7%	1999

---

---

---

---

---

---

---

---

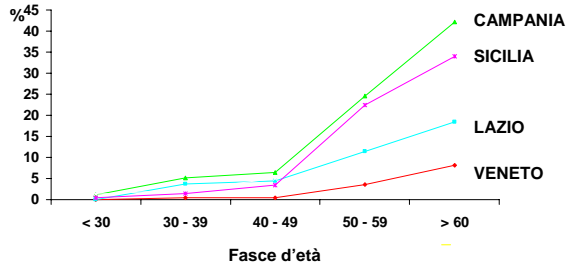
---

---

---

---

**Prevalenza per età di anti-HCV nella popolazione generale in alcuni comuni d'Italia**




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Cambiamento del ruolo dei fattori eziologici di epatopatia cronica in Italia, 2001**

Fattore eziologico	Casi prevalenti (n. 7249) %	Casi incidenti (n. 1984) %	
HBV	10,7	6,6	< 0,01
HCV	59,9	44,9	< 0,01
Alcol	6,6	18,1	< 0,01
Steatosi epatica non alcolica	2,1	13,6	< 0,01

Sagnelli et al. J. Med. Virol. 2005

---

---

---

---

---

---

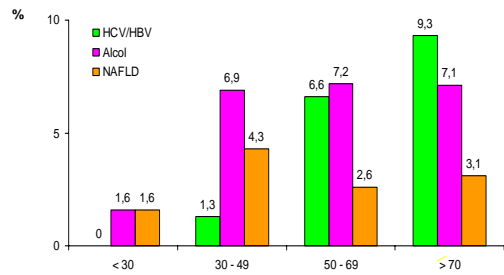
---

---

---

---

**Prevalenza età-specifica di alterazione degli indici di funzionalità epatica nella popolazione generale di Cittanova (Italia Meridionale) per eziologia, 2002-2003**



Pendino et al. Hepatology 2005

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Conclusioni

- 1) **Il ruolo dell'infezione da HBV è attualmente limitato e lo sarà sempre più nel futuro.**
- 2) **Il ruolo dell'infezione da HCV è attualmente notevole. È prevedibile un suo progressivo decremento nel futuro.**
- 3) **Fattori non virali svolgeranno un ruolo crescente nel futuro.**

---

---

---

---

---

---

---

---

## **EPATOCARCINOMA: FATTORI DI RISCHIO ED IMPATTO CLINICO**

Giovanna Fattovich

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Verona, Verona

### **PUNTI CHIAVE**

1. Evidenze cliniche indicano che indipendentemente dall'area geografica e dalla eziologia, il paziente cirrotico ha un aumentato rischio di epatocarcinoma (HCC) rispetto al paziente con epatopatia cronica non cirrogena, indicando quindi che la cirrosi "per se" è il maggior fattore di rischio per lo sviluppo di HCC (tabelle 1, 3, 5).
2. Studi di coorte che hanno valutato il rischio di HCC in relazione alla eziologia della cirrosi hanno evidenziato che l'incidenza più elevata si associa ad infezione da virus dell'epatite C (HCV), seguita dall'emocromatosi ereditaria, dalla cirrosi associata ad infezione da virus dell'epatite B (HBV), dalla cirrosi alcolica ed infine dalla cirrosi biliare primitiva. Poche informazioni sono disponibili per quanto riguarda il rischio di HCC nella cirrosi dovuta ad altre cause.
3. L'età più avanzata, il sesso maschile, la severità della cirrosi compensata alla presentazione e la persistente attività di malattia epatica sono importanti predittori di HCC indipendentemente dalla eziologia della cirrosi (tabelle 2, 4).
4. Nei pazienti con cirrosi virale, la coinfezione HBV/HCV o HBV/HDV aumenta il rischio di HCC (da 2 a 3 volte rispetto ai pazienti con singola infezione) come pure l'abuso di alcol (da 2 a 4 volte rispetto ai pazienti astinenti dall'alcol) (tabelle 2, 4).
5. Nei pazienti con cirrosi da HBV la persistente soppressione della replicazione virale si associa ad un basso rischio di sviluppo di HCC.
6. La conoscenza dei fattori di rischio individuali per HCC è fondamentale per classificare i pazienti con epatopatia cronica con diversi profili di rischio di tumore epatico in grado di guidare scelte di prevenzione e adeguate strategie di sorveglianza clinica come indicato dalle linee guida internazionali.

### **INTRODUZIONE**

A livello mondiale nella maggioranza (80-90%) dei pazienti con HCC vi è associata cirrosi, che rappresenta il più importante fattore di rischio per tumore epatico e si può considerare una condizione potenzialmente preneoplastica (1). Nell'area mediterranea ed in particolare in Italia l'infezione da HCV, HBV e l'alcol, singolarmente o in associazione, sono i fattori eziologici dell'85% dei casi di HCC (2). Studi longitudinali indicano inoltre che in Italia la cirrosi associata ad infezione da HCV e/o HBV e/o alcol rappresenta il più importante fattore di rischio per HCC (3).

### **INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO DI EPATOCARCINOMA IN RELAZIONE ALLA EZIOLOGIA DELLA EPATOPATIA CRONICA**

L'incidenza di HCC viene utilizzata per valutare il livello di rischio di HCC (4). L'incidenza di HCC in relazione alla eziologia della epatopatia cronica, in assenza di trattamento specifico di tale condizione (storia naturale), è stata recentemente valutata in due

revisioni della letteratura che hanno selezionato tutti gli studi pubblicati in lingua inglese sulla base dei seguenti criteri di inclusione: 1) disegno dello studio longitudinale; 2) inclusione di pazienti con diagnosi di epatite cronica o cirrosi basata sulla biopsia epatica o criteri clinici ben definiti; 3) inclusione di pazienti con cirrosi compensata in classe di Child-Pugh A o B; 4) inclusione di pazienti non trattati per infezione cronica da HCV o HBV (5, 6). L'incidenza di HCC viene riportata come incidenza per 100 anni-persona e come incidenza cumulativa a 5 anni, quest'ultima per una valutazione immediata del rischio assoluto del paziente.

## **1. INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE C**

### **Incidenza di HCC**

Nella tabella 1 sono riportati i tassi di incidenza di HCC in pazienti con infezione cronica da HCV a seconda dell'area geografica e della diagnosi clinica (5). Nei soggetti con cirrosi compensata da HCV l'incidenza per 100 anni/persona di HCC è risultata essere 3.7 in studi condotti in Europa e Stati Uniti e 7.1 in studi condotti in Giappone; il rischio cumulativo a 5 anni di HCC era 17% in Europa e Stati Uniti e 30% in Giappone.

### **Fattori di rischio di HCC**

Nella tabella 2 sono descritti i fattori prognostici per HCC in soggetti con cirrosi da HCV (5).

#### ***Fattori correlati all'ospite***

Importanti fattori di rischio associati con la progressione a HCC sono l'età più avanzata al momento della diagnosi di cirrosi (> 55 anni: aumento del rischio da 2 a 4 volte), il sesso maschile (aumento del rischio da 2 a 3 volte), la severità della cirrosi compensata alla presentazione e l'età più avanzata al momento dell'infezione.

#### ***Fattori correlati al virus***

L'associazione tra genotipo di HCV e sviluppo di HCC è controversa, tuttavia un recente studio prospettico italiano ha evidenziato che l'infezione da HCV genotipo 1b si associa ad un più elevato rischio di HCC in pazienti cirrotici (7). Non vi è evidenza che la carica virale abbia un impatto sul rischio di HCC. La concomitante infezione HCV/HBV è un importante fattore di rischio di HCC nei pazienti cirrotici, con un rischio circa 2 volte maggiore di sviluppare tumore epatico rispetto ai soggetti con una sola infezione. Recenti studi hanno evidenziato che l'infezione occulta da HBV (persistenza di HBV-DNA nel fegato ( $\pm$  siero) in assenza di HBsAg nel siero) come pure la positività sierica di marcatori virali indicativi di pregressa esposizione al virus dell'epatite B (positività per anti-HBc) aumenta il rischio di HCC nei pazienti con epatite cronica da HCV (8,9).



### ***Altri fattori***

L'abuso di alcol (> 60-80 g/die) aumenta il rischio di HCC da 2 a 4 volte nei pazienti con cirrosi da HCV. Un aumentato rischio di HCC sembra associarsi a diverse condizioni di comorbidità, quali la porfiria cutanea tarda, l'obesità ed il diabete mellito (2,5, 10-12). Il ruolo prognostico del sovraccarico di ferro per comparsa di HCC nella cirrosi da HCV è controverso (13). Non vi sono dati conclusivi sul ruolo del fumo di sigaretta come fattore di rischio per HCC in pazienti con cirrosi da HCV.

## **2. INFEZIONE DA VIRUS DELL'EPATITE B**

### **Incidenza di HCC**

Nella tabella 3 sono riportati i tassi di incidenza di HCC nei pazienti con infezione cronica da HBV a seconda dell'area geografica e della diagnosi clinica (6). Nei soggetti con cirrosi compensata da HBV l'incidenza per 100 anni/persona di HCC è risultata essere 2.2 in studi condotti in Europa e Stati Uniti e 3.7 in studi condotti in Asia; il rischio cumulativo a 5 anni di HCC era del 10% in Europa e Stati Uniti e 17% in Asia.

### **Fattori di rischio di HCC**

Nella tabella 4 sono illustrati i fattori che possono influenzare il tasso di evoluzione ad HCC nei pazienti con infezione cronica da HBV (6).

### ***Fattori correlati all'ospite***

L'età più avanzata alla diagnosi, il sesso maschile, la presenza di cirrosi, la severità della cirrosi compensata alla presentazione e una storia familiare di HCC sono importanti predittori di aumentato rischio di HCC. Il rischio di HCC è più elevato nei soggetti con infezione cronica da HBV di razza asiatica o africana, indipendentemente dalla severità della malattia epatica, verosimilmente in relazione ad una più precoce acquisizione dell'infezione virale e ad una più lunga durata della epatopatia (Tabella 3)

### ***Fattori correlati al virus***

Diversi studi indicano che la persistenza di elevati livelli di replicazione virale (HBV-DNA > 10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup> copie/ml o positività dell'antigene e (HBeAg)) durante l'osservazione è un importante fattore di rischio di progressione ad HCC. Inoltre la soppressione della replicazione dell'HBV durante l'osservazione ha un rilevante valore prognostico sul rischio di HCC. Infatti i pazienti con cirrosi compensata che vanno incontro ad eliminazione di HBeAg, a soppressione di HBV-DNA nel siero, normalizzazione di transaminasi ed eventualmente ad eliminazione di HBsAg hanno un rischio basso di evoluzione ad HCC. Il ruolo dei genotipi di HBV sul rischio di sviluppo di tumore epatico è stato studiato in particolare in paesi asiatici, ove prevalgono i genotipi B e C, a differenza dell'Italia in cui

predomina il genotipo D, ed alcuni studi hanno riportato un'aumentata incidenza di HCC nei pazienti cirrotici infettati da genotipo C rispetto al genotipo B. La concomitante infezione di HBV con l'agente delta (HDV) si associa ad un aumentato rischio di HCC nei pazienti cirrotici (circa 3 volte).

### ***Altri fattori***

L'abuso di alcol aumenta il rischio di HCC da 2 a 3 volte nei pazienti con cirrosi da HBV. In studi condotti in regioni ad alta endemia per HBV è stato riportato che l'esposizione anche a dosi modeste di aflatossina, una micotossina che contamina il cibo conservato in ambienti umidi, potrebbe triplicare il rischio di HCC in soggetti HBsAg positivi. I dati disponibili sull'associazione tra fumo di sigaretta e HCC in soggetti con infezione cronica da HBV sono pochi e discordanti. Non vi sono dati conclusivi sul ruolo del diabete e obesità come fattori di rischio per HCC in pazienti con infezione cronica da HBV.

### **3. ALCOOL**

L'alcol è di per sé un ben noto fattore di rischio per cirrosi epatica e HCC, anche se tra gli alcolisti si osserva spesso un'elevata prevalenza di infezione da HBV e soprattutto da HCV. Come precedentemente ricordato, si è visto un sinergismo tra abuso di alcol ed infezione da HCV o HBV nell'aumentare il rischio di HCC (2). Come illustrato nella tabella 5, i tassi di progressione ad HCC sono più bassi tra gli alcolisti senza cirrosi (0.01 per 100 anni/persona) rispetto a quelli con cirrosi (0.2 per 100 anni/persona in studi di popolazione e 1.7 per 100 anni/persona in studi clinici che includevano pazienti cirrotici negativi sia per HBsAg che anti-HCV; incidenza cumulativa a 5 anni dello 0.9% e 8%, rispettivamente) (5, 14). Studi che hanno incluso soggetti alcolisti con e senza cirrosi indicano che la presenza di cirrosi aumenta il rischio di HCC tra gli alcolisti di circa 10 volte. Questi dati sono a favore dell'ipotesi che l'alcol dapprima causa la cirrosi, che predispone di per sé allo sviluppo di HCC.

### **4. ALTRE EZIOLOGIE**

L'emocromatosi ereditaria (EE) è una condizione relativamente rara che comporta lo sviluppo di cirrosi epatica, a sua volta associata all'insorgenza di HCC. Anche se l'EE è spesso associata ad infezione da HBV, HCV e/o abuso di alcool, uno studio italiano su pazienti con EE non ha evidenziato differenze significative nell'incidenza di HCC nei soggetti con infezione da HBV, HCV o abuso di alcol rispetto ai soggetti senza questi fattori eziologici, suggerendo che l'EE per se comporti un aumento di rischio di HCC in

questi pazienti (15). E' stata riportata una incidenza cumulativa di HCC a 5 anni del 21% tra i soggetti cirrotici con EE (15).

La progressione a HCC sembra essere un evento raro nei pazienti con malattia di Wilson (16).

Il deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina si può associare a cirrosi e HCC nei soggetti adulti. Dati limitati ad uno studio hanno evidenziato che la maggior parte dei pazienti con HCC in cirrosi correlata a deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina presentava anche infezione da HBV e/o HCV che potrebbe rivestire un ruolo importante nello sviluppo di cirrosi e HCC rispetto al disordine metabolico per se (17).

Nella cirrosi biliare primitiva senza infezione da HBV o HCV, l'HCC insorge quasi esclusivamente nei pazienti con stadio avanzato III-IV di malattia, con una incidenza da 0.8 a 1.8 per 100 anni/persona a seconda degli studi ed una incidenza cumulativa a 5 anni del 4% (5).

Lo sviluppo di HCC è infrequente nei pazienti con colangite sclerosante primitiva ed è stata riportata solo in pazienti in stadio avanzato di malattia con associata cirrosi (18).

I dati disponibili indicano che l'insorgenza di HCC nella cirrosi dovuta ad epatite autoimmune in assenza di infezione da HBV o HCV è rara (incidenza di 0.1 per 100 anni/persona) (19).

Diversi studi hanno correlato la steatoepatite non alcolica con la cirrosi criptogenetica e l'HCC. In particolare uno studio caso-controllo retrospettivo ha evidenziato che caratteristiche cliniche suggestive di steatoepatite non alcolica, obesità, diabete tipo 2, dislipidemia, e resistenza all'insulina, erano più frequenti nei soggetti con HCC e cirrosi criptogenetica rispetto ai pazienti con HCC su cirrosi virale o alcolica (20). Tuttavia i pochi dati a disposizione suggeriscono che l'incidenza di HCC nella cirrosi correlata a steatoepatite non alcolica sia molto bassa: in uno studio longitudinale che includeva pazienti con cirrosi correlata a steatoepatite non alcolica, definita sulla base di rigorosi criteri clinici e patologici, nessun paziente ha sviluppato HCC in 5 anni di osservazione (21).

## **PREDITORI DI EPATOCARCINOMA IN CIRROSI**

### **Età e sesso**

L'età più avanzata ed il sesso maschile si associano ad un aumentato rischio di HCC nei pazienti con cirrosi di diversa eziologia. L'età più avanzata potrebbe riflettere una più lunga durata della cirrosi. Il rischio più elevato nei maschi rispetto alle femmine potrebbe spiegarsi con una maggior esposizione dei pazienti a fattori ambientali, quali virus o alcol, o per un effetto degli androgeni favorente la cancerogenesi.

## **Stadio della cirrosi**

I pazienti in classe di Child-Pugh più avanzata hanno un più elevato rischio di HCC. Uno studio longitudinale italiano di pazienti con cirrosi di varia eziologia ha evidenziato che il rischio di HCC era aumentato di circa 3 volte nei soggetti in classe B/C rispetto a quelli in classe A di Child Pugh (22).

## **Attività di malattia epatica**

L'attività di malattia epatica è indicata da un aumento delle transaminasi sieriche e/o presenza di infiammazione e necrosi alla biopsia epatica, e si associa ad un più elevato rischio di HCC. In studi longitudinali condotti in pazienti con cirrosi di diversa eziologia, si è osservata una maggiore incidenza di HCC in pazienti con persistenza di transaminasi elevate rispetto a quelli con transaminasi costantemente normali o con normalizzazione delle stesse durante il follow-up (59).

## **CONCLUSIONI**

Le principali conclusioni sono le seguenti: 1) Indipendentemente dall'area geografica e dalla eziologia, il paziente cirrotico ha un aumentato rischio di HCC rispetto al paziente con epatopatia cronica non cirrogena, indicando quindi che la cirrosi "per se" è il più importante fattore di rischio di sviluppo di HCC. 2) Nei soggetti con cirrosi compensata l'incidenza più elevata di HCC si associa ad infezione da HCV ed è circa 2 volte maggiore in Giappone rispetto all'Europa e Stati Uniti (incidenza cumulativa a 5 anni: 30% e 17%, rispettivamente), suggerendo l'influenza di non ancora identificati fattori ambientali e/o dell'ospite sulla progressione a HCC. Nella cirrosi da HBV, l'incidenza cumulativa a 5 anni è 17% in aree ad alta endemia di HBV e 10% in Occidente. In assenza di infezione da HCV e HBV, la cirrosi alcolica si associa ad un basso rischio di HCC (incidenza cumulativa a 5 anni: 8%). I pazienti cirrotici con emocromatosi ereditaria hanno un elevato rischio di HCC (incidenza cumulativa a 5 anni: 21%). Bassi tassi di incidenza di HCC si osservano per la cirrosi biliare primitiva in assenza di marcatori virali (incidenza cumulativa a 5 anni: 4%). Poche informazioni sono disponibili per quanto riguarda il rischio di HCC nella cirrosi dovuta ad altre cause. 3) L'età più avanzata, il sesso maschile, la severità della cirrosi compensata alla presentazione e la persistente attività di malattia epatica sono importanti predittori di HCC indipendentemente dalla eziologia della cirrosi. Nei pazienti con cirrosi virale, la coinfezione HBV/HCV o HBV/HDV aumenta il rischio di HCC (da 2 a 3 volte rispetto ai pazienti con singola infezione) come pure l'abuso di alcol (da 2 a 4 volte rispetto ai pazienti astinenti dall'alcol). Nei pazienti con cirrosi da HBV la persistente soppressione della replicazione virale si associa ad un basso rischio di sviluppo di HCC.

Ulteriori studi sono necessari per valutare il ruolo di altri fattori virali (HBV genotipo/mutanti, concomitante infezione da HIV) e fattori di comorbidità prevenibili o curabili (obesità, diabete) nella evoluzione a HCC in pazienti cirrotici. La conoscenza dei fattori di rischio individuali per HCC è fondamentale per classificare i pazienti con epatopatia cronica con diversi profili di rischio di tumore epatico in grado di guidare scelte di prevenzione e adeguate strategie di sorveglianza clinica come indicato dalle linee guida internazionali (4).

## BIBLIOGRAFIA

1. Simonetti RS, Cammà C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 962-972.
2. Donato F, Gelatti U, Limina RM, Fattovich G. Southern Europe as an example of interaction between various environmental factors: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Oncogene* 2006; 25: 3756-3770.
3. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, Morabito A, de Franchis R, Colombo M. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004; 126: 1005-1014.
4. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236.
5. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-S50
6. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008 (in press)
7. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, Silini E, Mondelli MU. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology* 2007; 46: 1350-1356.
8. Pollicino T, Squadrito G, Cerenza G, Cacciola I, Raffa G, Craxi A, Farinati F, Missale G, Smedile A, Tiribelli C, Villa E, Raimondo G. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004;126:102-10
9. Ikeda K, Marusawa H, Osaki Y, Nakamura T, Kitajima N, Yamashita Y, Kudo M, Sato T, Chiba T. Antibody to hepatitis B core antigen and risk for hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Intern Med* 2007; 146: 649-656.
10. Fracanzani AL, Taioli E, Sampietro M, Fatta E, Bertelli C, Fiorelli G, Fargion S. Liver cancer risk is increased in patients with porphyria cutanea tarda in comparison to matched control patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 2001; 35: 498-503.
11. N'Kontchou G, Paries J, Htar MT, Ganne-Carrie N, Costantin L, Grando-Lemaire V, Trinchet JC, Beaugrand M. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1062-1068.
12. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005; 54: 533-539.
13. Nahon P, Sutton A, Rufat P, Ziol M, Thabut G, Schischmanoff PO, Vidaud D, Charnaux N, Couvert P, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, Gattegno L, Beaugrand M. Liver iron, HFE gene mutations, and hepatocellular carcinoma occurrence in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 102-110.
14. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S87-S96.
15. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, Fargion S. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 647-651.
16. Walshe JM, Waldenstrom E, Sams V, Nordlinder H, Westermarck K. Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease. *Q J Med* 2003; 96: 637-662.
17. Propst T, Propst A, Dietze O, Judmaier G, Braunsteiner H, Vogel W. Prevalence of hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Hepatol* 1994; 21: 1006-1011.
18. Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J, Steers JL, LaRusso NF, Wiesner RH. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer ? *J Hepatol* 1997; 27: 512-516.
19. Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1944-1948.
20. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, De Paolis P, Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M. Expanding the natural history of non-alcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134-140.

21. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K, Hall P, Khan M, George J. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 420-427.
22. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251-259.

Tabella 1. Incidenza di epatocarcinoma in studi longitudinali di pazienti con infezione cronica da virus dell'epatite C in relazione all'area geografica ed alla diagnosi clinica

Diagnosi clinica	Area geografica	Numero studi	Numero pazienti <sup>1</sup>	Follow-up medio (anni)	Incidenza HCC <sup>2</sup>	Intervallo di Confidenza (95%)
Epatite cronica	Europa	1	329	4.2	0	-
	Giappone	6	1451	6.2	1.8	1.50-2.05
	Taiwan	1	553	9.2	0.3	0.16-0.46
Cirrosi epatica	Europa e Stati Uniti	13	1284	4.5	3.7	3.20- 4.17
	Giappone	7	626	5.8	7.1	6.19-7.96

HCC, epatocarcinoma. <sup>1</sup> sono stati esclusi i pazienti trattati con interferone. <sup>2</sup>incidenza per 100 anni/persona



Tabella 2. Fattori che influenzano la progressione ad epatocarcinoma nella cirrosi compensata da virus dell'epatite C	
	Commento
Fattori correlati all'ospite	
Età alla diagnosi	Importante
Età all'infezione	Importante
Sesso maschile	Importante
Severità della malattia alla presentazione	Importante
Fattori correlati al virus	
HCV Genotipo	Evidenza crescente
Carica virale	Evidenza insufficiente
Concomitante infezione manifesta da HBV	Importante
Infezione occulta da HBV	Evidenza crescente
Concomitante infezione da HIV	Evidenza crescente
Altri fattori	
Abuso alcolico	Importante
Porfiria cutanea tarda	importante (Europa meridionale e Stati Uniti)
Diabete	Evidenza crescente
Obesità	Necessari ulteriori studi
Sovraccarico di ferro	Controverso
Fumo	Necessari ulteriori studi

HCV, virus dell'epatite C. HBV, virus dell'epatite B.

Tabella 3. Incidenza di epatocarcinoma in studi longitudinali di pazienti con infezione cronica da virus dell'epatite B in relazione all'area geografica e alla diagnosi clinica

Diagnosi clinica	Area geografica	Numero studi	Numero pazienti <sup>1</sup>	Follow-up medio (anni)	Incidenza HCC <sup>2</sup>	Intervallo di Confidenza (95%)
Portatore inattivo <sup>3</sup>	Europa	2	364	19.6	0.02	0-0.05
	Taiwan	1	189	8	0.2	0-0.42
Epatite cronica	Europa, Stati Uniti	7	732	6	0.3	0.12-0.41
	Taiwan, Cina, Korea, Giappone	9	5661	6.6	0.6	0.53-0.72
Cirrosi compensata	Europa, Stati Uniti	7	540	6	2.2	1.71-2.71
	Taiwan, Singapore, Giappone	11	1160	6	3.7	3.2-4.14

HCC, epatocarcinoma. <sup>1</sup> sono stati esclusi i pazienti trattati con interferone. <sup>2</sup>incidenza per 100 anni/persona. <sup>3</sup>Transaminasi ripetutamente normali, assenza di HBeAg con anti-HBe positività.

Tabella 4. Fattori che influenzano la progressione ad epatocarcinoma nei soggetti con infezione cronica da virus dell'epatite B	
	Commento
Fattori correlati all'ospite	
Età alla diagnosi	Importante
Sesso maschile	Importante
Presenza di cirrosi epatica	Importante
Storia familiare di HCC	Importante
Razza (Asiatica, Africana)	Importante
Fattori correlati al virus	
Elevati livelli di replicazione HBV durante l'osservazione	Importante
HBV genotipo (C > B)	Evidenza crescente
HBV mutanti (core promoter, Pre-S)	Evidenza crescente
Concomitante infezione da HDV	Importante
Concomitante infezione da HCV	Importante
Concomitante infezione da HIV	Necessari ulteriori studi
Altri fattori	
Abuso alcolico	Importante
Contaminanti ambientali (aflatossina)	Importante in regioni ad alta endemia di HBV
Fumo	Necessari ulteriori studi
Diabete	Necessari ulteriori studi
Obesità	Necessari ulteriori studi

HCV, virus dell'epatite C. HBV, virus dell'epatite B. HDV, virus dell'epatite delta.

Tabella 5. Incidenza di epatocarcinoma in studi di pazienti con alcolismo in relazione alla assenza o presenza di cirrosi e all'area geografica						
Condizione clinica	Area geografica	Numero studi	Numero pazienti	Follow-up medio (anni)	Incidenza HCC <sup>1</sup>	Intervallo di Confidenza (95%)
Alcolismo	Europa	3 <sup>2</sup>	178915	8.1	0.01	0.0083-0.011
Cirrosi alcolica	Europa	3 <sup>2</sup>	15020	7.4	0.2	0.15-0.20
	Europa	3 <sup>3,4</sup>	584	5	1.7	1.21-2.21
	Giappone	2 <sup>3,4</sup>	174	4.5	1.8	0.84-2.71

HCC, carcinoma epatocellulare.<sup>1</sup> incidenza per 100 anni/persona. <sup>2</sup> Studi di popolazione. <sup>3</sup> Studi clinici.

<sup>4</sup> Pazienti negativi per HBsAg e anti-HCV

## PREVENZIONE

Massimo Colombo

Centro A.M. & A. Migliavacca per lo Studio e la Cura delle Malattie del Fegato,  
1° Divisione di Gastroenterologia, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico,  
Mangiagalli e Regina Elena e Università degli Studi di Milano

La prevenzione è l'unico realistico approccio per ridurre i tassi di mortalità causati dall'epatocarcinoma (EC). La prevenzione primaria, tesa a ridurre livelli di esposizione della popolazione generale verso i noti fattori di rischio dell'EC, si fonda sull'impiego sia di farmaci che di manipolazioni della dieta, capaci di prevenire lo sviluppo di malattie epatiche. Negli ultimi decenni, le zone a maggior sviluppo socio-economico come Nord-Europa, USA e Giappone hanno registrato una significativa riduzione della trasmissione di epatite B e C, a seguito dello screening dei donatori di sangue, vaccinazione anti-epatite B di massa dei nuovi nati, ed uso di materiale chirurgico ed aghi non riciclabili. Questi interventi hanno ridotto il numero di pazienti colpiti da malattie di fegato capaci di evolvere ad EC. In Taiwan dove il programma nazionale di vaccinoprofilassi anti-epatite B dei nuovi nati, iniziato nel 1984, ha dimezzato incidenza e mortalità per EC nei bambini ed adolescenti, e recentemente sono stati segnalati anche i primi benefici effetti della vaccinazione nei giovani adulti. Mancano, invece, prove convincenti che gli interventi tesi a ridurre la suscettibilità del fegato verso l'EC e a rallentare la progressione dell'epatite verso cirrosi, siano anche capaci di ridurre il rischio di EC. Due studi con Interferone suggeriscono riduzione del rischio EC nei pazienti HBeAg positivi con epatite cronica B che rispondono al trattamento. Uno studio in Asia offre simili indicazioni per i pazienti con fibrosi avanzata, trattati con lamivudina. Lo studio, tuttavia, presenta importanti debolezze nel disegno, dovute all'arruolamento contemporaneo di pazienti HBeAg positivi e negativi, e dalla analisi cumulativa delle complicanze della cirrosi

correlata ad epatite B. Nei pazienti con epatite cronica C, il trattamento con interferone in monoterapia o combinato con ribavirina non ha prodotto convincente dimostrazione di saper prevenire l'EC, se non nei pazienti con epatopatia minore che hanno eradicato l'infezione dopo terapia. Il rischio EC è probabilmente ma non sicuramente ridotto nei pazienti cirrotici che hanno eradicato l'infezione dopo trattamento con interferone. La prevenzione secondaria è finalizzata ad attenuare la gravità dell'EC. Il trattamento adiuvante con embolizzazione arteriosa o radiofrequenza sono efficaci nei pazienti in lista trapianto fegato, ma non nei pazienti destinati alla resezione chirurgica del tumore. Uno studio in Cina ha dimostrato prevenzione della ricorrenza dopo trapianto mediante iniezione di un agente radioimmunologico, cioè un anticorpo monoclonale marcato con I<sup>131</sup> capace di concentrarsi nel tumore. Altri studi hanno dimostrato prevenzione della ricorrenza dopo resezione nei pazienti trattati con lipiodol I<sup>131</sup> e nei pazienti trattati per alcuni anni con colchicina. La risposta al trattamento con interferone si associa a modesta riduzione del rischio di recidiva tardiva nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico o di ablazione locoregionale. Questi studi, tuttavia, hanno disegni deboli e limitata campionatura di pazienti.



**Corso Formazione e Aggiornamento  
EPATOCARCINOMA**

Chianciano Terme, 30 Gennaio – 1 Febbraio 2008

**Prevenzione dell'epatocarcinoma**

**Massimo Colombo**  
Co-Chairman, Department of Medicine, Head, 1st Division of Gastroenterology  
Fondazione IRCCS Maggiore Hospital, Mangiagalli e Regina Elena  
University of Milan

---

---

---

---

---

---

---

---

**Measures Adopted for Preventing Liver Cancer (HCC)**

Primary prevention

- Prevention of liver disease
- Altering susceptibility to HCC
- Slowing progression to cirrhosis

Secondary prevention

- Prevention of tumor recurrence following radical therapy

---

---

---

---

---

---

---

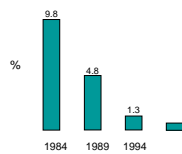
---

**Impact of Universal HBV Vaccination on HBV Infection  
and HCC in Taiwanese Children**

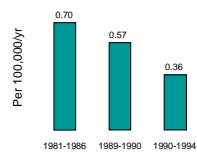
1984: Vaccination of newborns of HBsAg pos. mothers  
1986: Extended to all newborns  
1987: Pre-school & school children, teenagers, adults

Maternal transmission responsible for vaccine failures (3.4%)  
42% pediatric HCC patients not given HBIG at birth  
Booster-dose not necessary up to 20 yrs after vaccination

**HBsAg carrier rate**



**Incidence of HCC**



Chang et al NEJM 1997; 336:1855

---

---

---

---

---

---

---

---

### Hepatocellular Carcinoma (HCC) in HBeAg (+) Patients with Chronic Hepatitis B Treated with Interferon Alfa

**Rationale:** HCC risk associated to increased replication and liver disease.  
*Beasley 1981, Yang 2002, Chen 2006*  
 Interferon alfa promotes HBV suppression, anti-HBe and anti-HBs seroconversion, and liver disease attenuation

Study	Type of study	Follow-up, yrs	Patients with HCC		
			Responder	Non-responder	Untreated
Lin	RCT	7.4	0/27 (0%)	1/40 (2.5%)	4/34 (12%)*
Yuen	RCT	9.0	3/97 (3%)	3/110 (3%)	0/203 (0%)
Van Zonnenveld	Retrospective	8.8	2/54 (4%)	6/111 (5%)*	n.a.
Lin	Retrospective	6.8	0/115 (0%)	5/118 (4%)	16/233 (7%)**

\* p= 0.043  
 \*\* p= 0.004

Lin et al 1999, Yuen et al 2001, Van Zonnenveld et al 2004, Lin et al 2007

### Hepatocellular Carcinoma (HCC) in HBeAg (-) Patients with Chronic Hepatitis B Treated with Interferon Alfa

**Rationale:** Interferon alfa promotes HBV suppression, disease attenuation and anti-HBs seroconversion

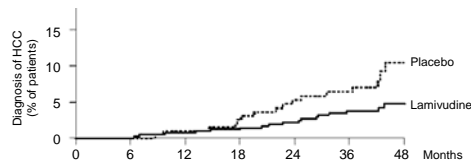
Study	Type of study	Follow-up, yr	Patients with HCC	
			Responders	Non Responders
Papatheodoridis	Prospective	6.0	1/57 (1.8%)	16/52 (10.5%)*
Brunetto	Retrospective	6.0	0/41 (0%)	9/62 (14.5%)
Lampertico	Prospective	5.7	2/30 (7.0%)	5/71 (7.0%)

p=0.045

Papatheodoridis G et al, *J Hepatol* 2001;34:306-13; Brunetto MR, et al *J Hepatol* 2002;36:263-70; Lampertico P, et al *Hepatology* 2003;37:756-63

### Lamivudine for Patients with Chronic Hepatitis B and Advanced Liver Disease

Multicenter prospective randomized double-blind study  
 41 Centers in Asia Pacific, 2:1 randomization  
 Primary end-point: time to disease progression  
 HBeAg(+) 58%, HBeAg (-) 42%



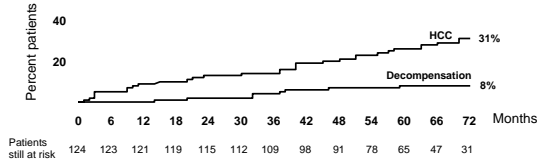
No. at risk	0	6	12	18	24	36	48
Placebo	215	209	198	184	173	153	43
Lamivudine	436	429	417	400	385	347	122

Liaw YF, et al *NEJM* 2004;351:1521-1531



**Hepatocellular Carcinoma (HCC) in Patients with HBeAg (-) Cirrhosis Receiving Continuous Lamivudine ± Adefovir Dipivoxyl (ADV)**

Clinical situation	Patients	Decompensation	HCC
Lamivudine responders	43	0	11 (26%)
ADV Add-on following genotype bkt	39	0	6 (15%)
ADV Add-on following clinical bkt	42	8 (19%)	14 (33%)



Lampertico P et al Gastroenterology 2007;133:1445-1451

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Chemoprevention of Late Recurrence after Ablation of HBV-related Hepatocellular Carcinoma**

Authors	Treatment	Treated	Untreated	Results
Oon et al 2003	IFN alfa 10 days every 3 mo. for up to 14 yrs	10	10	Reduced recurrence Increased survival
Someya et al 2006	IFN alfa for 6 months	11	69	Reduced recurrence
Sun et al 2006	RCT IFN alfa 5 MIU for 18 months	118	118	Increased survival
Lo et al 2007	IFN alfa 10-30 MIU for 1 months	40	40	Reduced recurrence and increased 5 yr survival in stage III/IVA patients
Kubo et al 2007	Lamivudine 100 mg for 6-65 months	14	10	Increased tumor-free survival

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Meta-analysis Studies on the Effect of Interferon Therapy on the Development of HCC in Patients with HCV-related Cirrhosis**

Features	Cammà (2001)	Papatheodoridis (2001)
Number of studies	14	11
Number of patients (treated)	3109 (1979)	2178 (1223)
Number of HCCs	356	305
HCC risk vs untreated		
treated	-11.8% (CI 8.3-17.2)	-3.0 (CI 2.3-3.9)
biochemical SR	-19.1% (CI 13.1-25.2)	-3.7 (CI 1.7-7.8)
non SR	-11.8% (CI 6.4-17.1)	-2.7 (CI 1.9-3.9)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Liver Cancer Risk in Patients with Chronic Hepatitis C Following Interferon Therapy

Liver fibrosis	Untreated (n=490)	All treated (n=2400)	SVR (n=789)	Non SVR (n=1568)
F0/F1	0.45	0.08	0.11	0.07
F2	1.99	0.54	0.10	0.78
F3	5.34	1.95	1.29	2.20
F4	7.88	4.16	0.49	5.32
Total	3.17	1.10	0.38	1.41

HCC reduction inversely correlated to ALT values

Yoshida et al Ann Intern Med 1999; 131: 174-181

---

---

---

---

---

---

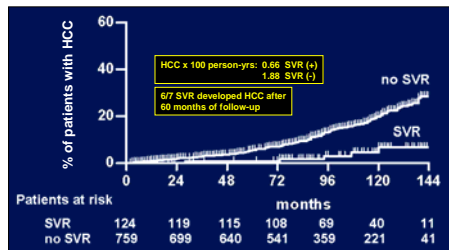
---

---

---

---

### A Multicenter Retrospective Study of HCC Developing in Patients with HCV Cirrhosis in Italy




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Antiviral Therapy for Cirrhotic Hepatitis C: Association with Reduced HCC Development and Improved Survival

Cause of Death	Interferon-Treated Patients (n = 271)			Untreated Patients (n = 74)
	All	Patients with SVR (n = 64)	Patients with Non-SVR (n = 207)	
Patients who died	45	1	44	24
Liver-related deaths				
Overall, n (%)	32 (71)	0 (0)	32 (73)	19 (79)
Hepatocellular carcinoma, n	25	0	25	11
Liver failure, n	6	0	6	8
GI bleeding, n	1	0	1	0
Deaths unrelated to liver disease				
Overall, n (%)	13 (29)	1 (100)	12 (27)	5 (21)

Shiratori et al Ann Intern Med 2005; 142:105-114

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### How to Prevent HCC Recurrence After Curative Treatments

- Early recurrence**
- Best patient & treatment selection
  - Bridge therapy in the wait list (Tace, RF, Pei, Resection)
  - Immunotherapy (vax, adoptive) following resection
  - <sup>131</sup>I lipiodol Tace following hepatic resection
  - <sup>131</sup>I metuximab (Licartin) following transplantation
  - Conventional chemotherapy following transplantation
- Late recurrence**
- Prevention of hepatitis B transmission
  - Hepatitis attenuation/eradication
  - Retinoids

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Chemoprevention of Late Recurrence after Ablation of HBV-related Hepatocellular Carcinoma

Authors	Treatment	Treated	Untreated	Results
Oon et al 2003	IFN alfa 10 days every 3 mo. for up to 14 yrs	10	10	Reduced recurrence Increased survival
Someya et al 2006	IFN alfa for 6 months	11	69	Reduced recurrence
Sun et al 2006	RCT IFN alfa 5 MIU for 18 months	118	118	Increased survival
Lo et al 2007	IFN alfa 10-30 MIU for 1 months	40	40	Reduced recurrence and increased 5 yr survival in stage III/IVA patients
Kubo et al 2007	Lamivudine 100 mg for 6-65 months	14	10	Increased tumor-free survival

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Cancer Chemoprevention as Adjuvant Therapy for HCV Related Hepatocellular Carcinoma

Treatment	Results	Author
Polyprenoic acid	Reduced recurrence and mortality	Muto et al NEJM 1999; 340: 1046
<sup>131</sup> I Lipiodol	Reduced recurrence and mortality	Boucher et al Hepatology 2003;38:1237
Adoptive immunotherapy	Reduced recurrence Increased recurrence free survival	Takayama et al Lancet 2000; 356: 802
Interferon α	Reduced recurrence	Kubo et al Ann Int Med 2001;134:963 Shiratori et al Ann Int Med 2003;138:299
Interferon β	Reduced recurrence	Ikeda et al Hepatology 2000; 32: 228

---

---

---

---

---

---

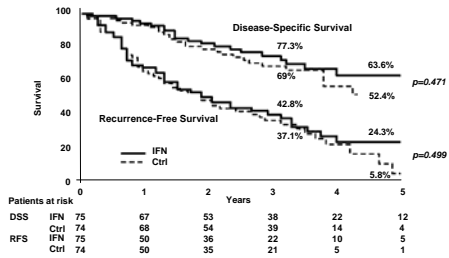
---

---

---

---

**Prevention of HCC Recurrence with Alpha-interferon after Liver Resection in HCV Cirrhosis**



Mazzaferro V, et al Hepatology 2006;44:1543-54

---

---

---

---

---

---

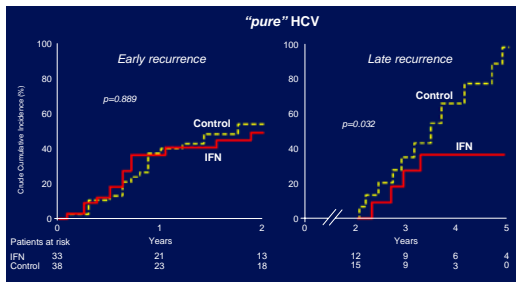
---

---

---

---

**Prevention of HCC Recurrence with Alpha-interferon after Liver Resection in HCV Cirrhosis**



Mazzaferro V, et al Hepatology 2006;44:1543-54

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**CONCLUSIONS - I**

1. In resource-rich countries, prevention of hepatitis spread following screening of blood donors and universal vaccination against HBV of all newborns will reduce the global burden of HCC.
2. In resource-poor countries, this remains a difficult to reach objective. The potential efficacy of chemoprevention in altering the susceptibility of people to carcinogens, is under investigation.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**CONCLUSIONS - II**

3. Current evidence does not support that IFN and anti-HBV NUC analogues prevent HCC in CLD patients, especially in cirrhotics who are at greatest risk of HCC.
  4. Evidence for secondary prevention of HCC is still inconclusive due to poor methodologies and scientific background of the studies.
- 

---

---

---

---

---

---

---

---

## **Carcinoma epatocellulare : Imaging**

Prof. Gian Ludovico Rapaccini

Istituto di Medicina Interna, Università Cattolica , ROMA

ECOGRAFIA: è la metodica di I livello. Le lesioni di dimensioni inferiori a 3 cm appaiono ipoecogene (aspetto più comune) oppure iper o isoecogene. Nei tumori più grandi l'aspetto più comune è quello iso o iperecogeno con alone ipoecogeno o di una massa complessa. Flussi arteriosi peri o intranodulari possono essere identificati con il Color o il Power Doppler. Utilizzando i mezzi di contrasto ecografico di seconda generazione i tumori ipervascolarizzati appaiono iperecogeni in fase arteriosa e tendono a divenire rapidamente ipoecogeni in fase portale/venosa

TC SPIRALE MULTIFASICA: lesione ipo-isodensa di base; iperintensità marcata e transitoria in fase arteriosa; ipodensità in fase portale/venosa da rapido washout del mezzo di contrasto

RMN: lesione ipointensa (meno frequentemente iso o iperintensa) in T1, iperintensa in T2; dopo Gadolinio iperintensità in fase arteriosa, ipointensità in fase in fase portale/venosa da rapido washout

TC, RMN ed ecografia con mezzo di contrasto sono tecniche di II livello e hanno lo scopo di confermare la presenza di una focalità ecografica e di valutarne il comportamento dinamico.

In base alle attuali linee guida, in caso di dimostrazione di una lesione nodulare all'ecografia standard in paziente cirrotico, la diagnosi di HCC è certa e non richiede approfondimento bioptico in caso di: noduli > 2 cm con comportamento dinamico tipico e concordante in almeno due tecniche di immagine (TC, RMN) oppure con comportamento dinamico tipico in una tecnica di immagine associato a livelli di alfafetoproteina > 400 ng/ml. E' controverso se tale comportamento possa essere adottato anche per i noduli tra 1 e 2 cm per i quali al momento le linee guida europee raccomandano comunque l'esecuzione di un accertamento bioptico. Va sottolineato che in questo ambito è comunque elevata la quota di tumori ipovascolari (fino al 20% del totale).

La stadiazione intra ed extraepatica di malattia è obbligatoria prima di pianificare il programma terapeutico e si effettua con TC o RMN. Entrambe le metodiche tendono a sottostimare la reale diffusione intraepatica del tumore come dimostrato dagli studi effettuati sui fegati espantati.

## BIOPSIA EPATICA

E' indicata nella tipizzazione delle lesioni con comportamento dinamico atipico alle tecniche di immagine ed è preferibile l'associazione di citologia e microistologia. Soprattutto nell'HCC ben differenziato può essere utile il confronto con il tessuto perinodulare. Dimostra una sensibilità diagnostica > 90%. Il rischio di emorragia postbiptica è di seeding neoplastico lungo il tragitto dell'ago sono bassi ma vanno tenuti in considerazione soprattutto per i pazienti da avviare a procedure di tipo chirurgico.

## **Bibliografia**

1. Rapaccini GL et al., Hepatocellular carcinoma < 2 cm in diameter complicating cirrhosis: ultrasound and clinical features in 153 consecutive patients. *Liver Int.* 2004; 24 (2):124-30.
2. Pompili M. et al., Contrast-enhanced ultrasound assessment of arterial vascularization of small nodules arising in the cirrhotic liver. *Dig Liver Dis.*, 2007 Dec 2.
3. Kumada T et al., Assessment of tumor hemodynamics in small hepatocellular carcinoma: comparison of Doppler ultrasonography, angiography-assisted computed tomography, and pathological findings. *Liver Int.* 2004; 24: 425-31.
4. Iannaccone R et al., Hepatocellular carcinoma: role of unenhanced and delayed phase multi-detector row helical CT in patients with cirrhosis. *Radiology* 2005;234:460-7.
5. Rapaccini GL et al., Ultrasound-guided fine-needle biopsy of hepatocellular carcinoma : comparison between smear cytology and microhistology. *Am J Gastroenterol.* 1994;89: 898-902.
6. Rapaccini GL et al., Prospective study of neoplastic seeding in patients undergoing ultrasound guided percutaneous diagnostic or therapeutic procedures of hepatic tumors. *AASLD 2007, Hepatology* 2007, 427.



## SORVEGLIANZA E RECALL POLICY

Fabio Piscaglia, Grazia Imbriaco, Serena Flori, Luigi Bolondi

Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia, Università di Bologna

### RIASSUNTO

Per definizione, lo screening consiste nell'applicazione per una sola volta di un test per svelare una patologia in uno stadio precoce, allo scopo di incrementare il numero di interventi efficaci. La sorveglianza è la ripetuta applicazione nel tempo di tale test ed ha il medesimo obiettivo. Entrambi sono considerati efficaci se sono in grado di ridurre la mortalità per quella specifica patologia.

I requisiti perché un programma di screening o sorveglianza possa essere implementato sono che esista una popolazione target, che il metodo da applicarsi sia facilmente accettabile dai pazienti, di costo al massimo modesto, sufficientemente accurato, che i medici possano essere disponibili a prescriverlo, che esista una strategia di caratterizzazione delle lesioni riscontrate e che una volta diagnosticata la malattia esistano trattamenti efficaci. Questi requisiti sono pressoché tutti soddisfatti nel caso di epatocarcinoma (HCC): la popolazione a rischio è costituita dai pazienti cirrotici, che hanno una incidenza del 2-5%/anno di HCC; l'ecografia permette una sorveglianza accettata da medici e pazienti, di costo relativamente contenuto e discretamente accurata. Una volta riscontrata una nuova lesione essa può venire caratterizzata in modo non invasivo con tecniche di immagine e, qualora identificata in stadio precoce, trattata con sistemi curativi quali la resezione chirurgica, l'ablazione percutanea o il trapianto di fegato.

Per questi motivi, pur in mancanza di studi randomizzati controllati eseguiti in Paesi occidentali, la sorveglianza del paziente con cirrosi, mediante ecografia semestrale, è raccomandata dalle linee guida internazionali per la corretta gestione del paziente epatopatico.

La strategia di caratterizzazione di ogni nuova focalità in fegato cirrotico (recall policy) prevede l'esecuzione di tecniche di immagine dinamiche, quali TC spirale trifasica, risonanza magnetica con contrasto a base di gadolinio, ecografia con contrasto e/o ecoDoppler. La semplice ecografia convenzionale non è infatti in grado di distinguere tra nodulo epatocellulare benigno o maligno quando di piccole dimensioni (<3 cm). La stadiazione pretrattamento prevede comunque sempre l'esecuzione di TC o RM, in quanto metodiche più panoramiche di quelle ecografiche. Gli aspetti diagnostici per

HCC prevedono il rilievo della neoangiogenesi tumorale, che si manifesta alle tecniche contrastografiche come eccesso di contrasto in fase arteriosa e difetto in fase tardiva.

**Parole indice:** carcinoma epatocellulare (HCC), ecografia (US), cirrosi epatica, sorveglianza, screening, alfafetoproteina (AFP).

## INTRODUZIONE

Le informazioni epidemiologiche riguardanti l'HCC, basate sulla diffusione del virus dell'epatite C (HCV) e sulla storia naturale della infezione HCV, suggeriscono che la sua frequenza stia aumentando negli USA (1) e che tutti i Paesi occidentali dovranno probabilmente fronteggiare un incremento della frequenza dell'HCC nei prossimi anni.

Per definizione, lo screening consiste nell'applicazione per una sola volta di un test per svelare una patologia in uno stadio precoce, allo scopo di incrementare il numero di interventi efficaci. La sorveglianza è la ripetuta applicazione nel tempo di tale test ed ha il medesimo obiettivo. Entrambi sono considerati efficaci se sono in grado di ridurre la mortalità per quella specifica patologia. (2)

Molti degli studi pubblicati in letteratura non distinguono lo screening dalla sorveglianza ma quando la popolazione bersaglio è composta da pazienti con epatopatie croniche, essi possono comprendere uno screening iniziale e una successiva sorveglianza a differenti intervalli di tempo e il termine "screening" è comunemente usato per definire questo programma.

L'HCC è una neoplasia che presenta molte delle caratteristiche che possono suggerire l'efficacia di uno screening: è presente una definita popolazione a rischio (i cirrotici); sono disponibili strumenti diagnostici non invasivi ed a basso costo (alfafeto proteina=AFP e ultrasuoni=US); sono possibili trattamenti curativi che possono consentire una eccellente sopravvivenza a lungo termine (trattamenti percutanei di iniezione di etanolo e di termoablazione, resezioni chirurgiche, trapianto di fegato (3)). Tuttavia nonostante queste premesse ed il gran numero di studi pubblicati negli ultimi anni, l'efficacia e l'efficienza dello screening e della sorveglianza nei cirrotici per la diagnosi precoce di HCC sono ancora dibattute (4) e lo screening dei cirrotici non è stato attuato in nessun programma nazionale di salute pubblica.

I pazienti con epatopatia cronica sono routinariamente sorvegliati dagli epatologi tramite US e AFP ad intervalli di tempo variabili fra i 3 e i 12 mesi, come parte dell'attività clinico-laboratoristica eseguita allo scopo di seguire la progressione della malattia. Una delle ragioni di questo comportamento risiede nella consapevolezza che la non esecuzione dello screening può porre responsabilità di malpractice, altre ragioni sono che lo screening è considerato dai medici efficiente nei costi e in grado di prolungare la sopravvivenza. Lo screening di pazienti affetti da epatopatia cronica è ormai attuato nella pratica corrente nella maggioranza, anche se non nella totalità dei casi, anche in assenza di studi randomizzati, come è accaduto nel passato per lo screening del cancro della cervice uterina (5).

Tuttavia risposte definitive, con evidenza scientifica inconfutabile, su questi quesiti non ve ne sono, dato che le informazioni presenti in letteratura provengono da studi di coorte (6-10), da studi retrospettivi caso-controllo (11-13), da studi prospettici (14,15) di analisi per comparazione di controlli quasi sempre non randomizzati, o da modelli di analisi decisionale (16), mancando sufficienti studi randomizzati. Tali studi peraltro non saranno realizzabili in futuro. Vi è oggi, infatti, un accordo generale che uno studio randomizzato che metta a confronto la sopravvivenza nei soggetti sottoposti e non sottoposti a screening, l'unico mezzo per poter dare una risposta definitiva a riguardo dell'efficacia e dell'efficienza dello screening, sia non realistico (e probabilmente non etico), almeno nei Paesi sviluppati, dove l'utilizzo degli ultrasuoni è diffuso

Inoltre le popolazioni sottoposte a screening sono eterogenee, includendo pazienti con epatite cronica con o senza cirrosi, soprattutto di origine virale. L'impatto dello screening su altre condizioni che sembrano avere un ruolo importante nello sviluppo di HCC in alcune aree, come la steato-epatite non-alcoolica (17,18), è meno chiaro. La scarsità della letteratura a riguardo dell'efficacia del trattamento complica ulteriormente l'analisi. L'analisi di tutti gli indicatori indiretti porta però a favorire la raccomandazione di sottoporre i cirrotici a sorveglianza.

## **FATTORI DI RISCHIO**

Distribuzione geografica nel mondo: i tassi di incidenza sono più bassi nelle popolazioni bianche nei Paesi anglosassoni, intermedi nelle popolazioni nel Centro Europa e molto alti in Estremo Oriente. Il sesso maschile mostra un più alto rischio rispetto a quello femminile. (10-15-21). L'età avanzata è associata ad una maggiore incidenza, ma probabilmente riflette solo una esposizione più prolungata a fattori predisponenti (20).

L'associazione di differenti fattori eziologici concomitanti induce un significativo incremento del rischio di sviluppare HCC (19-22), di anticipare il suo sviluppo e di essere associato ad HCC ad esordio multinodulare (23).

L'innalzamento dei livelli di AFP è significativamente ed indipendentemente associato ad un aumentato rischio in molti studi (8-9-10-15-21), ma non in tutti (19).

Fattori correlati alle caratteristiche del tessuto epatico, come l'aspetto ultrasonografico (24-25), lo staging istologico (19), la displasia degli epatociti (26-27) e la rigenerazione epatica irregolare (28) possono predire lo sviluppo di HCC, ma non sono utilizzati nella pratica clinica.

Markers tissutali correlati con il tasso di proliferazione epatocitaria (immunoistochimica dell'antigene nucleare delle cellule proliferanti (29-30), la valutazione della quantità della regione argirofila di organizzazione nucleolare (31) o l'ipertrofia nucleolare (32)) sono stati proposti come potenti marcatori, ma sono ottenuti solo in modo invasivo e la opportunità di una biopsia è discutibile nella maggioranza dei pazienti cirrotici in cui la diagnosi è già evidente.

## **TEST DI SCREENING E PROGRAMMI DI SORVEGLIANZA**

Pre-requisito essenziale della strategia di screening, che determina la possibile *efficacia*, è la disponibilità di un trattamento per la patologia che è stata diagnosticata tramite lo screening. Il documento finale dell'EASL Conference sull'HCC (38) ha riconosciuto la esistenza di trattamenti curativi, includendo tra questi la resezione chirurgica, il trapianto e i trattamenti percutanei, dal momento che consentono un alto tasso di risposte complete in candidati correttamente selezionati.

In effetti, il tasso di HCC trattabili con metodiche curative, risulta stato maggiore nei soggetti sottoposti a screening rispetto a quelli non sottoposti a screening (15) e gli studi che analizzano la sopravvivenza generalmente riportano un profilo migliore per i pazienti sottoposti a screening.

Il programma di screening deve inoltre basarsi sull'*efficienza*. L'adozione di un programma di screening per l'HCC nella pratica routinaria in ogni Paese deve tenere presente l'importanza della malattia nel Paese stesso (prevalenza, impatto socio-economico, etc.) in modo che questo programma non sprechi risorse a discapito di patologie più importanti per quel Paese.

Gli strumenti diagnostici utilizzati nei programmi di screening infine devono essere *semplici, non costosi, ben accettati dalla popolazione bersaglio*. Devono anche avere una buona *sensibilità* (3) e *specificità*.

I livelli sierici di AFP e gli US, che sono stati utilizzati in molti studi, soddisfano molti di questi requisiti, eccetto la accuratezza diagnostica, che non è ottimale.

### **Marcatori sierici**

L'AFP (33), anche ad un valore di cut off di 20 ng/ml, ha una bassa sensibilità (<50%) per la diagnosi di HCC e solo raramente (<10%) mostra valori >200 ng/ml che possano suggerire fortemente un HCC. Inoltre il ritrovamento di un HCC basato su un significativo innalzamento dell'AFP (>200 ng/ml) in assenza di una positività ecografica è eccezionale

(15). Pertanto l'AFP da sola non dovrebbe essere usata come screening a meno che l'ecografia non sia disponibile (38).

Tecniche di immagine

La sensibilità di US, TC, RM e TC con Lipiodol è molto variabile (dal 53 al 65%) considerando come gold standard i fegati espianati (34-36). Tra questi è stata riportata una più alta sensibilità della RM rispetto alle altre tecniche (36). Tuttavia strategie di sorveglianza debbono prevedere strumenti di larga diffusione, di basso impatto biologico e di facile accettazione da parte dei pazienti, cosa che né RM, né TC con mdc possiedono, al contrario dell'ecografia. L'ecografia pertanto, nonostante la sua modesta sensibilità per i piccoli noduli di HCC (< 3 cm, sensibilità 65%) è la metodica raccomandata per la sorveglianza dei pazienti cirrotici.

Il ritrovamento di un nodulo in un fegato cirrotico non corrisponde sempre alla diagnosi di HCC, potendo trattarsi di noduli displastici (39) o di altre, assai più rare, condizioni benigne o maligne, tra cui i linfomi non-Hodgkin che sono stati descritti con frequenza incrementata (fino all'1% dei nuovi noduli) nei pazienti cronicamente affetti da HCV. Questo rischio di sovradiagnosi va considerato quando si ragiona di programmi di screening e può teoricamente portare ad un incremento di procedure diagnostiche ed interventistiche senza un vero vantaggio. Tuttavia, il tasso di noduli per i quali non si raggiunge una definitiva diagnosi di epatocarcinoma in corso di cirrosi è pressochè costantemente sotto il 40% e quindi non pregiudica l'implementazione di un programma di screening.

Da ultimo, per poter raccomandare un protocollo di screening, deve essere definita una strategia di accertamento diagnostico (recall policy) una volta riconosciuta una lesione sospetta. Questa strategia è stata recentemente definita ed inclusa nelle linee guida (38, 40) e verrà trattata più sotto.

#### *Intervalli nella sorveglianza*

Gli intervalli di screening applicati in molti programmi sono stati stabiliti sulla base del tempo necessario perché il volume dell'HCC raddoppi (15-23-37). Un intervallo di 6 mesi è quello generalmente utilizzato in molti programmi. Tempi più ridotti (3-4 mesi) non sembrano portare un significativo miglioramento dell'outcome in alcuni studi che hanno valutato questo problema, mentre tempi fino a 12 mesi, pur essendo clinicamente accettabili, riscontrano un numero di pazienti minore nello stadio precoce (cioè nei criteri di Milano: un nodulo fino a 5 cm o fino a tre noduli massimo di 3 cm ciascuno).

Nel complesso quindi, pur essendoci alcuni limiti legati al rischio di sovradiagnosi, alla ridotta sensibilità delle tecniche utilizzabili nei protocolli di sorveglianza ed alla difficoltà di definire sottocategorie di pazienti a maggior rischio, ad oggi si deve raccomandare l'esecuzione di una ecografia epatica (possibilmente in ambiente con competenze dedicate al problema) semestrale a tutti i pazienti cirrotici nei quali la funzione epatica consenta un potenziale spazio terapeutico in caso di riscontro di epatocarcinoma (38, 40).

### **CONFERMA DIAGNOSTICA - RECALL STRATEGY**

Secondo il documento finale della EASL del 2000 (38) aggiornato nelle linee guida americane nel 2005 (40) il ritrovamento ecografico di un nodulo epatico durante il follow-up dovrebbe far sorgere il sospetto di HCC finchè provato diversamente. Tipicamente i noduli di HCC presentano una neoangiogenesi che conferisce loro un quadro caratteristico di ipervascolarizzazione in fase arteriosa e wash out nelle fasi tardive rispetto al parenchima circostante. Pertanto per la diagnosi vengono utilizzate le tecniche di immagine di tipo dinamico perché sono in grado di rilevare queste caratteristiche tipiche. Una volta che viene individuato un nodulo la condotta da seguire dipende dal diametro del nodulo stesso:

- Noduli evidenziati con l'ecografia di controllo che sono minori di 1 cm dovrebbero essere seguiti con gli ultrasuoni ad intervalli di 3 mesi. Se non c'è stata crescita per un periodo di oltre 2 anni, si può ritornare ad una sorveglianza di base, altrimenti, se il nodulo cresce superando il cm si rientra nei casi esposti di seguito.
- Noduli tra 1-2 cm comparsi in un fegato cirrotico durante la sorveglianza periodica, dovrebbero essere studiati in modo più approfondito con almeno due studi dinamici: TC trifasica, CEUS, RM con mdc o ecoDoppler. Se l'aspetto è tipico per HCC in due tecniche, la lesione dovrebbe essere trattata come HCC. Se l'aspetto non è caratteristico o il profilo vascolare non coincide nelle varie tecniche, sulla lesione deve essere eseguita una biopsia.
- Se il nodulo è maggiore di 2 cm al primo riscontro in corso di sorveglianza e ha le caratteristiche tipiche di HCC anche in una tecnica d'immagine soltanto, la biopsia non è necessaria. Se il comportamento vascolare non è caratteristico alle

tecniche d'immagine dinamiche o il nodulo è riscontrato in un fegato non cirrotico, deve essere effettuata una biopsia.

- Quando invece un nodulo epatico >1 cm viene riscontrato al di fuori di uno screening, anche se è di dimensioni maggiori di 2 cm, devono esserci due tecniche concordi per definirlo HCC in quanto più facilmente potrebbe essere di natura non epatocellulare che in corso di sorveglianza.

Le biopsie di lesioni piccole devono essere valutate da patologi esperti. Se la biopsia è negativa per HCC i pazienti dovrebbero essere seguiti con US o TC ad intervalli di 3-6 mesi fino a quando il nodulo sia scomparso, aumentato oppure abbia manifestato un aspetto caratteristico per HCC. Se la lesione aumenta di dimensioni, ma rimane di aspetto atipico per HCC è raccomandato eseguire una ulteriore biopsia.

#### *Stadio dell'HCC scoperto durante lo screening*

Lo screening consente il ritrovamento di un maggior numero di piccoli HCC unifocali nei soggetti sottoposti a screening (6-7-10-12-15) rispetto ai soggetti non sottoposti a screening (13). L'unifocalità al primo ritrovamento con gli US non corrisponde alla stadiazione della malattia con altre tecniche di immagine (15-23) e il numero di noduli satelliti non visualizzati da tutte le tecniche di immagine è molto alto quando è confrontato con quelli ritrovati nei fegati espantati (35). Pertanto, quando si fa diagnosi di HCC con una sola tecnica d'immagine, per la stadiazione è comunque necessario utilizzare anche una tecnica panoramica come la TC o la RM, se non fosse già stata eseguita.



## **Bibliografia**

1. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-50.
2. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:273-8.
3. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-24.
4. Gebo KA, Chander G, Jenckers MW, et al. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology* 2002;36(Suppl.1):S84-S92.
5. Miller AB. An epidemiological prospective on cancer screening. *Clin Biochem* 1995;28:41-8.
6. Oka H, Kurioka N, Kim K et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990;12:680-7
7. Colombo M, De Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-80.
8. Ikeda K, Saitoh s, Koida I, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18:47-53.
9. Cottone M, Turri M, Caltagitone, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8-years prospective study by ultrasound and alphafetoprotein. *J Hepatol* 1994;21:1029-34.
10. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, et al. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;78:977-85.
11. Wong LL, Limm WM, Severino R, et al. Improved survival with screening for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2000;6:320-25.
12. Yuen MF, Cheng CC, Laufer IJ, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000;31:330-5.
13. Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734-44.
14. Solmi L, Primetano AM, Gandolfi L. Ultrasound follow-up of patients at risk for hepatocellular carcinoma: results of a prospective study on 360 cases. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1189-94.
15. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*. 2001 Feb;48(2):251-9.
16. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med*. 1996 Oct;101(4):422-34.
17. Di Bisceglie AM, Crithers RL Jr, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;28:1161-5.
18. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, et al. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*. 2002 Dec;36(6):1349-54.
19. Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. No 120, VI Lyon: IARC Scientific Publications;1992.p.45-173.
20. Aizawa Y, Shibamoto Y, Takagi I, et al. Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Cancer* 2000;89:53-9.
21. El Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002;35 (Suppl.2):S72-S78.
22. Benvegna L, Fattovich G, Noventa F, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994;74:2442-2448.
23. Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, et al. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. *Hepatology* 1999;29:1704-7.
24. Kitamura S, Iishi H, Tatsuta M et al. Liver with hypoechoic nodular pattern as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995;108:1778-84.
25. Fukuda H, Ebara M, Kobayashi A, et al. Irregularity of parenchymal echo patterns of liver analyzed with a neural network and risk of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. *Oncology* 2002;63:270-9.al.

26. Borzio M, Bruno S, Roncalli M, et. Liver cell dysplasia is a major risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:812-7.
27. Anthony PP, Vogel CL, Barker LF. Liver cell dysplasia: a premalignant condition. *J Clin Pathol* 1973; 26:217-23.
28. Shibata M, Morizane T, Uchida T, et al. Irregular regeneration of hepatocytes and cirrhosis with hepatitis-C-virus infection. *Lancet* 1998;351:1773-7.
29. Sangiovanni A, Colombo E, Radaelli F, et al. Hepatocyte proliferation and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1575-80.
30. Donato MF, Arosio E, Del Ninno E, et al. High rates of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with high liver cell proliferative activity. *Hepatology* 2001;34:523-8.
31. Borzio M, Roncalli M, Trerè D. Preneoplastic cellular changes in liver. *Hepatology* 1998;28:143.
32. Trerè D, Borzio M, Morabito A, et al. Nucleolar hypertrophy correlates with hepatocellular carcinoma development in cirrhosis due to HBV infection. *Hepatology* 2003;37:72-8.
33. Caturelli E, Bartolucci F, Biasini E, et al. Diagnosis of liver nodules observed in chronic liver disease patients during ultrasound screening for early detection of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1-9.
34. Miller WJ, Baron RL, Dodd GD, et al. Malignancies in patients with cirrhosis: CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients. *Radiology* 1994;193:645-50.
35. Yao FY, Ferrel L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-403.
36. Llovet MJ, Burrel M, Sala M, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of early hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. A blinded comparison with histological correlation. *Hepatology* 2002;36 (Suppl.):303A.
37. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, et al. Growth rates of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259-66.
38. Bruix J, Sherman M, Llovet J, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusion of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
39. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995;22:983-93.
40. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1208-36.

# Stadiazione, valutazione prognostica e biologia molecolare dell'epatocarcinoma

**Massimo Levrero**

**Dipartimento di Medicina Interna - Sapienza Università - Roma**

**Centro di Oncogenomica AIRC (ROC) – Istituto Tumori Regina Elena - Roma**

## **Key concepts:**

- Nei pazienti con epatocarcinoma la prognosi del paziente è influenzata non solo dalla biologia del tumore e dalla sua diffusione ma anche, ed in modo spesso preponderante, dalla gravità della epatopatia cronica nel cui contesto si sviluppa la neoplasia.
- A differenza della maggior parte delle altre neoplasie, per le quali i sistemi di stadiazione sono ben codificati ed universalmente accettati, nell'HCC sono stati proposti numerosi sistemi di stadiazione non sono condivisi da tutti.
- Un sistema di stadiazione ottimale per HCC deve poter classificare i pazienti in sottogruppi omogenei con prognosi definita e dovrebbe, al tempo stesso, rappresentare uno strumento per scegliere la modalità di cura più opportuna.
- La stadiazione BCLC, validata prospetticamente sia in USA e Italia, facilita la categorizzazione dei pazienti in relazione al trattamento ed in particolare è dotata di buona sensibilità nell'identificare pazienti candidati alle terapie curative.
- Nessuno dei sistemi di classificazione e staging proposti tiene conto della notevole eterogeneità biologica e molecolare dell'HCC, conseguenza della molteplicità di fattori etiologici e meccanismi patogenetici coinvolti nella trasformazione epatica.
- La classificazione degli HCC non solo in termini di diffusione tumorale e funzione epatica residua ma anche sulla base delle caratteristiche molecolari della neoplasia appare di particolare rilevanza in considerazione delle nuove opzioni terapeutiche basate sull'utilizzazione di farmaci con bersaglio molecolare definito come il Sorafenib.
- Nel 2007 sono apparsi 3 lavori che hanno per la prima volta identificato e validato set di marcatori molecolari ("signatures" molecolari) capaci di classificare in modo robusto gli HCC in sottogruppi patogeneticamente omogenei.

I criteri per la diagnosi dell'epatocarcinoma (hepatocellular carcinoma – HCC) sono stati definiti dalla Conferenza Monotematica di Barcellona della associazione europea EASL del 2000 e successivamente rivisti ed integrati da una seconda Conferenza Monotematica tenutasi sempre a Barcellona nel 2005 e promossa a dall'EASL in collaborazione con l'AASLD americana e la JSH giapponese. Le metodologie di stadiazione e predizione prognostica sono state anche oggetto di analisi nelle stesse conferenze ma, nonostante i progressi compiuti ed i numerosi studi condotti, non esiste ancora un consenso a livello mondiale su quale sia il sistema di stadiazione ottimale e non vi è dunque un sistema unico universalmente accettato ed utilizzato

La prognosi dei tumori solidi è generalmente correlata allo stadio di diffusione del tumore al momento della presentazione clinica. Nei pazienti con epatocarcinoma (hepatocellular carcinoma – HCC) la prognosi del paziente è influenzata non solo dalla biologia del tumore e dalla sua diffusione ma anche, ed in modo spesso preponderante, dalla gravità della epatopatia cronica nel cui contesto si sviluppa la neoplasia. A differenza della maggior parte delle altre neoplasie, per le quali i sistemi di stadiazione sono ben codificati ed universalmente accettati, nell'HCC i sistemi di stadiazione proposti non sono condivisi da tutti. Un sistema di stadiazione ottimale per HCC deve poter classificare i pazienti in sottogruppi omogenei con prognosi definita e dovrebbe, al tempo stesso, rappresentare uno strumento per scegliere la modalità di cura più opportuna.

La stratificazione prognostica dei pazienti affetti da HCC deve inoltre tener conto delle condizioni generali del paziente e delle prospettive terapeutiche di ciascun individuo. In altre parole un sistema integrato di stadiazione per l'EC, per essere realmente completo, dovrebbe includere multidimensionalmente le caratteristiche del tumore, la funzionalità epatica, le condizioni generali di salute e la potenzialità terapeutica. In tale prospettiva l'uso di score basati su di un unico set di variabili da utilizzare per l'intera popolazione di pazienti affetti da EC appare prognosticamente inadeguato, mentre sarebbe opportuno considerare diversi stadi ognuno con le proprie specifiche variabili prognostiche in relazione soprattutto alle opzioni terapeutiche disponibili.

I primi score utilizzati per la classificazione dell'HCC sono stati il sistema TNM e il sistema di stadiazione di Okuda. Il sistema TNM (Tumour Node Metastasis ), è giunto nel 2002 ormai alla sua sesta revisione da parte dell' American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Greene et al., 2002). I criteri di classificazione prendono in considerazione le caratteristiche del tumore primario, la presenza di metastasi linfonodali e quella delle metastasi a distanza e stratificano i pazienti in 4 gruppi. Il principale limite di questa stadiazione è di non includere parametri di funzione epatica oltre alla necessità di effettuare indagini invasive per la valutazione istopatologica. Il sistema TNM è

stato utilizzato insieme ad uno score basato sulla presenza o assenza di cirrosi in uno studio multicentrico internazionale ma la sua utilità è stata validata solo nel sottogruppo di pazienti sottoposti a resezione chirurgica. Il sistema proposto da Okuda include variabili che valutano la funzione epatica (ascite, albumina, bilirubina) in associazione alle dimensioni del tumore (chirurgia o imaging), definendo tre stadi prognosticamente rilevanti di malattia. Il limite della classificazione di Okuda deriva dall'essere stata disegnata su pazienti con malattia avanzata al momento della diagnosi, situazione che oggi si presenta in meno del 50% dei casi e di non classificare correttamente i casi con uno stadio precoce o intermedio. Gli score di Child-Pugh e MELD, già largamente utilizzati per la valutazione della gravità e della prognosi della malattia epatica considerano esclusivamente la gravità della malattia epatica e, quindi, pur definendo una componente importante della prognosi del paziente con HCC, si rivelano nel complesso poco accurati.

Negli ultimi 10 anni sono stati proposti numerosi sistemi di score tesi a stratificare i pazienti con HCC sulla base della attesa di sopravvivenza. I diversi sistemi proposti in Francia (Chevret et al.), Italia (CLIP), Cina (CUPI) e Giappone (JIS) e Spagna (BCLC).

La stadiazione CLIP (Cancer of the Liver Italian Program), disegnata con l'intento di superare i limiti delle classificazioni TNM e Okuda utilizzando un database di 435 pazienti, include la funzione epatica secondo Child-Pugh, la morfologia macroscopica del tumore (uninodulare, multinodulare, massivo), l'estensione nel fegato, i valori di AFP alla diagnosi e la presenza di trombosi portale. Il CLIP identifica 6 categorie di pazienti con prognosi omogenea ed è stato validato prospetticamente.

Lo score proposto da Chevret et al. (1999) utilizza 5 variabili (indice di Karnofsky, bilirubina, fosfatasi alcalina, aFP, ostruzione portale all'US) identificate mediante analisi multivariata su un database di 761 pazienti, per classificare i pazienti in 3 gruppi con decrescente tasso di sopravvivenza ad un anno.

Il CUPI (Chinese University Prognostic Index) è stato elaborato su una coorte di 926 pazienti cinesi e combina il TNM con parametri clinici e bioumorali. Il CUPI si è dimostrato superiore alla stadiazione di Okuda, TNM e CLIP nel predire la sopravvivenza, ma non è stato confermato in pazienti occidentali. Il JIS (Japanese Integrated Staging) si basa sulla combinazione tra una versione giapponese del TNM e le caratteristiche della cirrosi secondo Child

Pugh ed è stato validato su di una coorte di oltre 4.000 pazienti giapponesi con HCC risultando più efficace del CLIP. Il JIS, che attribuisce un valore discriminativo nella determinazione dello score alle dimensioni del nodulo con cut-off a 2 cm, appare più adatto alla stratificazione prognostica di pazienti a destino terapeutico non chirurgico.

La stadiazione BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), proposta nel 1999 come strumento per suddividere in categorie omogenee i pazienti suscettibili di trattamento curativo (resezione, trapianto) rispetto a quelli candidati solo ad un trattamento palliativo. È l'unica tra le classificazioni sinora proposte che tiene conto di tutte le quattro variabili rilevanti per la prognosi dell'HCC individuate dalla Conferenza EASL di Barcellona del 2000 e considera diversi stadi evolutivi ciascuno con i propri fattori predittivi.

Lo score BCLC si basa sul performance status del paziente, sul numero dei noduli, sulla invasione vascolare, sul grado Child-Pugh. I pazienti vengono stratificati in 4 gruppi a rischio crescente di mortalità e per ciascun gruppo viene identificato diverso l'approccio da preferire.

Il Gruppo A (stadio iniziale – early stage) include pazienti con funzione epatica conservata (Child A e B), noduli solitari o fino a 3 noduli inferiori a 3 cm, candidati ad una terapia radicale (resezione, trapianto, PEI/RF), con possibilità di essere curati a lungo termine ed una sopravvivenza a 5 anni tra il 50% e il 75%.

Il Gruppo B (stadio intermedio – intermediate stage) include pazienti con Child A e B, lesioni monofocali di grandi dimensioni o HCC multifocale, senza sintomatologia clinica, invasione macrovascolare o diffusione extraepatica gruppi B e C (stadi intermedio ed avanzato). Questi pazienti sono i migliori candidati ad un trattamento mediante chemioembolizzazione e possono raggiungere una sopravvivenza fino al 50% a 3 anni.

La presenza di sintomatologia clinica correlata alla presenza del tumore e/o invasione macrovascolare o diffusione extraepatica definisce i pazienti in stadio avanzato o advanced stage (gruppo C), con una sopravvivenza intorno al 50% ad 1 anno e per i quali nel 2005 le Practical Guidelines americane dell'AASLD prevedevano come unico approccio terapeutico razionale l'inclusione in trial clinici controllati. Tale impostazione è stata superata recentemente in ragione dei risultati del trial clinico multicentrico internazionale SHARP i quali hanno dimostrato l'efficacia del Sorafenib (@Nexavar), un inibitore promiscuo delle chinasi intracellulari Raf e VEGF-R, nel ritardare la progressione della malattia e nell'aumentare la sopravvivenza dei pazienti con HCC in stadio avanzato.

Infine i pazienti con diffusione massiva del tumore e limitazione della loro capacità fisica (performance status > 2 (paziente autosufficiente, incapace di svolgere attività lavorative ma non confinato in poltrona o a letto per un tempo di veglia superiore al 50%) e/o diminuita funzione epatica (Child C) costituiscono il gruppo D (malattia terminale - end stage) per il quale è proponibile solo una terapia sintomatica e la sopravvivenza attesa è inferiore a 3 mesi.

Allo stato attuale, lo score CLIP è l'unica classificazione validata in maniera prospettica in differenti pazienti ed aree geografiche. La sua capacità prognostica e discriminante sembra superiore ad altre classificazioni. Essendo, però, limitata dalla bassa sensibilità per tumori piccoli, non è accurata per guidare la scelta del trattamento.

La stadiazione BCLC, validata prospetticamente in USA e Italia, facilita la categorizzazione dei pazienti in relazione al trattamento ed in particolare è dotata di buona sensibilità nell'identificare pazienti candidati alle terapie curative.

Va sottolineato nessuno dei sistemi di classificazione e staging appena descritti tiene conto della notevole eterogeneità biologica e molecolare dell'HCC, conseguenza della molteplicità di fattori etiologici e meccanismi patogenetici coinvolti nella trasformazione epatica. Negli ultimi 5 anni si sono moltiplicati, nell'HCC come in tutte le neoplasie, gli studi di proteomica e di analisi dei profili globali di espressione a fine di identificare marcatori biologici (istologici o sierici) e "signatures" molecolari del tumore prognosticamente rilevanti. La classificazione degli HCC non solo in termini di diffusione tumorale e funzione epatica residua ma anche sulla base delle caratteristiche molecolari della neoplasia appare di particolare rilevanza se si considera il probabile allargamento, in un futuro più o meno prossimo, delle opzioni terapeutiche basate sull'utilizzazione di farmaci con bersaglio molecolare definito come il Sorafenib. Proprio nel caso del Sorafenib, approvato sia negli USA ed in Europa per il trattamento dei pazienti con HCC con una indicazione di fatto anche più ampia dei pazienti con HCC avanzato e funzione epatica ben conservata inclusi nello studio registrativo, si attende la validazione dell'analisi mediante immunohistochimica su tessuto tumorale dei livelli di fosforilazione della chinasi cellulare ERK2 quale predittore importante della risposta terapeutica, come già suggerito dai risultati ottenuti sui pazienti inclusi nello studio clinico di Fase 2 che ha preceduto lo studio SHARP.

In circa il 40% degli HCC la presenza di cellule poco differenziate che esprimono marcatori propri delle cellule progenitriche epatiche (CK-7, CK-19, CD34) si associa ad una prognosi peggiore e ad una maggiore frequenza di recidive. Sulla base di numerosi studi concordanti, la determinazione sul tessuto tumorale dell'espressione di CK19 è stato proposto da un gruppo cooperativo internazionale di anatomopatologi come marcatore diagnostico per l'identificazione degli HCC poco differenziati o con caratteristiche intermedie di HCC e colangiocarcinoma e come indicatore di una riduzione della sopravvivenza attesa. È interessante sottolineare come in due studi indipendenti un particolare profilo di espressione, caratterizzato dalla sovraespressione di cJun, risultava associato ad una minore sopravvivenza e identificava proprio il sottogruppo di HCC con fenotipo di cellule progenitriche epatiche.

L'analisi delle alterazioni genetiche descritte nell'HCC ha dimostrato che almeno quattro diverse vie (i.e. p53/p73 e arresto di crescita/apoptosi) in risposta al danno del DNA; pRb e controllo del ciclo cellulare; Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e di inibizione della crescita/apoptosi cellulare;  $\beta$ -catenina e controllo della crescita e delle interazioni cellula-cellula) sono preferenzialmente coinvolte nella patogenesi molecolare del CE. Numerosi studi hanno dimostrato la eterogeneità genetica dei CE, suggerendo che le vie coinvolte nello sviluppo degli HCC possano essere diverse a seconda dei fattori di rischio. I casi HBV correlati, si associano ad una maggiore instabilità cromosomica. I casi HCV correlati sembrano presentare più spesso alterazioni genetiche della via beta-catenina associate a lesioni genetiche ed epigenetiche pleiomorfe. Inoltre, recenti lavori mettono in relazione l'espressione delle proteine virali HBV e HCV con l'attivazione della pathway Wnt/b-catenina anche in assenza di mutazioni del gene della b-catenina. La proteina HBx di HBV attiva le chinasi Erk1/2 le quali legano ed inattivano la chinasi GSK3 con conseguente accumulo di b-catenina. La proteina NS5A, attraverso l'attivazione di PI3K, induce la stabilizzazione di b-catenina mentre HCV core, attraverso l'induzione dell'espressione di Wnt1, contribuisce all'attivazione persistente della pathway Wnt/b-catenina ed alla proliferazione epatocitaria incontrollata. Non è tuttavia ancora possibile identificare con certezza alterazioni genetiche specifiche dei diversi stadi evolutivi del processo di trasformazione epatocitaria e, in particolare, le lesioni associate agli stadi preneoplastici e precoci. LOH in 1p (1p36-p34) e a carico del locus M6F/IGF2R e l'accorciamento dei telomeri sembrano essere eventi precoci che si accompagnano all'espressione di alcuni geni (SP70, Glypican 3) o set di geni.

Lo studio dei profili globali di espressione mediante microarrays ha portato alla identificazione di numerosi nuovi geni modulati nell'HCC ed in particolare geni la cui espressione correla con la progressione tumorale (p16, SOCS1, PEG10), la disseminazione tumorale e la formazione di metastasi (nm23-H1, osteopontina, RhoC, KAI1, MMP14), la recidiva dopo trattamento radicale (REL, A20, vimentina, PDGFRA).

Nel 2007 sono apparsi 3 lavori che hanno per la prima volta identificato e validato set di marcatori molecolari ("signatures" molecolari) capaci di classificare in modo robusto gli HCC in sottogruppi patogeneticamente omogenei.

Zuckmann Rossi e coll., hanno studiato 120 HCC annotati in modo estensivo per le loro caratteristiche etiologiche, genetiche e cliniche ed hanno identificato 6 sottogruppi di HCC omogenei per quanto riguarda l'espressione genica. I diversi profili correlano con le caratteristiche genetiche e cliniche dei tumori: G1: HCC associati con HBV (bassa replicazione) ed espressione di geni fetali; G2: HCC con infezione HBV (alta replicazione) associata a mutazioni della chinasi PI3K e di p53 [nei gruppi G1 e G2 è particolarmente attivata la pathway molecolare Akt]; G3: HCC con mutazioni di p53 e



sovraespressione di geni del ciclo cellulare; G4: gruppo eterogeneo che include gli HCC con mutazioni del gene TCF1; G5 e G6: HCC con attivazione della beta catenina. L'analisi ulteriore dei diversi sottogruppi molecolari di HCC ha permesso di identificare anche 16 geni differenzialmente espressi che sono stati validati mediante real-time PCR quantitative e che classificano correttamente tutti gli HCC analizzati nei 6 cluster identificati. Le conclusioni di questo importante lavoro sono che gli HCC umani sono geneticamente eterogenee ma un numero relativamente piccolo numero di geni permette di classificare gli HCC in 6 gruppi descritti e il 50% degli HCC mostra una attivazione delle pathway beta-catenina o AKT, entrambe potenzialmente modificabili con nuovi farmaci molecolari.

Llovet e coll. studiano 65 pazienti (13 cirrosi, 17 displasie, 18 HCC iniziali e 17 HCC avanzati) e 10 controlli identificando gruppi di geni specificamente espressi nelle diverse condizioni. Nella cirrosi risultano up-regolati JAG1 (ligando del recettore Notch), STAT1 e CXCL9-11 (recettori Toll-like). Nella displasia sono sovraespressi i geni EPO, EPOR, CISH, STAT3, SOCS3 (pathway Jak/STAT) e GADD45B, GADD45G, GADD45A (controllo del ciclo cellulare). Nell'HCC iniziale si osserva una diminuzione dell'espressione dei geni IFNAR1, TLR4, FOS, and CD14 (pathway recettori Toll-like), EPO, EPOR, SPRY2, and SOCS2 (pathway Jak/STAT), BMPR2, ID2, THBS1, and DCN (pathway TGF-beta) e FBP1, PCK1, PCK2, GYS2, FOXO1A, SOCS2 (signaling insulina) mentre sono maggiormente espressi i geni DKK1, FZD6, FZD7, PLCB1, LEF1 (pathway beta-catenina) e PTCH (pathway Hedgehog). Nell'HCC avanzato prevale l'up-regolazione di geni preposti al controllo del ciclo cellulare e della mitosi (PRIM1, PRIM2, ASPM, PTTG1, CCNB1, CDKN2C, CDKN2A).

In un secondo lavoro Llovet e coll., dimostrano poi come la valutazione mediante real-time PCR quantitativa dell'espressione di solo 5 geni [3 up-regolati: TERT, glipican 3, survivina] [2 down-regolati: LYVE-1, E-caderina] permetterebbe di discriminare tra displasia e HCC iniziale.

Anche se l'utilizzazione nella pratica clinica di questi marcatori dovrà attendere la conferma in nuovi studi clinici di validazione su casistiche appropriate per numerosità e qualità delle correlazioni clinico-molecolari è indubbio che la grande scommessa sulla possibilità di classificare gli HCC dal punto di vista molecolare non è più un obiettivo teorico ma una realtà in via di rapido consolidamento.

## Referenze:

- Boyault S, Rickman DS, de Reyni es A, Balabaud B, Rebouissou R, Jeannot E, Herault A, Saric J, Belghiti J, Franco D, Bioulac-Sage P, Laurent-Puig P, Zucman-Rossi J. Transcriptome Classification of HCC Is Related to Gene Alterations and to New Therapeutic Targets. *Hepatology* 2007;45:42-52.
- Bruix J and Sherman M. ASLD Management of Hepatocellular Carcinoma *Hepatology*, 2005, 42, 5, 1208-1236.
- Feng JT, Shang S, Beretta L. Proteomics for the early detection and treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2006, 25, 3810-7.
- Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepato- cellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005;54:411-418.
- Lee, J. S., Heo, J., Libbrecht, L., Chu, I. S., Kaposi-Novak, P., Calvisi, D. F., Mikaelyan, A., Roberts, L. R., Demetris, A. J., Sun, Z., *et al.* (2006). A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med* 12, 410-416.
- Levrero M. Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene*. 2006, 25, 3834-47.
- Llovet, J. M., Chen, Y., Wurbach, E., Roayaie, S., Fiel, M. I., Schwartz, M., Thung, S. N., Khitrov, G., Zhang, W., Villanueva, A., *et al.* (2006). A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 131, 1758-1767.
- Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging sys- tems in an American cohort. *HEPATOLOGY* 2005;41:707-716.
- Thorgeirsson SS, Lee JS, Grisham JW. Functional genomics of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2006, 43, S145-S150.
- Villanueva, A., Newell, P., Chiang, D. Y., Friedman, S. L., and Llovet, J. M. (2007). Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 27, 55-76.
- Wurbach, E., Chen, Y. B., Khitrov, G., Zhang, W., Roayaie, S., Schwartz, M., Fiel, I., Thung, S., Mazzaferro, V., Bruix, J., *et al.* (2007). Genome-wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 45, 938-947.
- The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *HEPATOLOGY* 1998;28:751-755.

## L'EPATOCARCINOMA INSORTO SU FEGATO NON CIRROTICO

Franco Trevisani, Giulia Magini

Dipartimento di Medicina Interna Cardioangiologia Epatologia

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

### EPIDEMIOLOGIA

Pur trattandosi di uno dei tumori maligni più frequenti nel genere umano, il rilievo di epatocarcinoma (HCC) insorto in un fegato "sano" è un evento piuttosto raro. Infatti, circa il 90% degli HCC compare nel contesto di un fegato affetto da cirrosi ed, in assenza di cirrosi, il tessuto epatico extratumorale presenta spesso un quadro istopatologico caratterizzato da epatite cronica o fibrosi o steatosi o accumulo di ferro o altra tesaurismosi (1-5). Due studi, nei quali il tessuto extratumorale non cirrotico venne esaminato sistematicamente, riportano una completa normalità istologica nel 35% e nel 48% dei casi, rispettivamente (5,6). Al contrario, altri autori hanno osservato la presenza di alterazioni istologiche del fegato extratumorale non cirrotico nel 91-100% dei pazienti (7-9). Non risulta definita anche la prevalenza della displasia cellulare (in genere a grandi cellule), in quanto la letteratura riporta valori oscillanti dal 6% al 40% (5,8). Va sottolineato, comunque, che i diversi risultati ottenuti possono essere la conseguenza sia di una scarsa rappresentatività del campione istologico extratumorale per alcuni casi, sia di un "bias" di selezione dei pazienti, in quanto si tratta di casistiche provenienti da centri di riferimento di terzo livello epatologici o chirurgici. Pertanto, non disponendo di studi di popolazione, a tutt'oggi non conosciamo la reale frequenza di comparsa dell'HCC nel soggetto con fegato normale.

Due aspetti epidemiologici che caratterizzano l'HCC insorto su fegato non cirrotico rispetto al tumore del fegato cirrotico sono: la tendenza alla comparsa in età meno avanzata (con un picco anche nell'età giovane-adulta, soprattutto per effetto della forma fibrolamellare del tumore) e la riduzione della netta prevalenza del sesso maschile che caratterizza, invece, i pazienti con HCC e cirrosi (4,10-12).

### FATTORI DI RISCHIO

I fattori implicati nella cancerogenesi del fegato non cirrotico sono, per larga parte, gli stessi coinvolti nella trasformazione neoplastica dell'organo cirrotico. In particolare, l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) e da virus dell'epatite C (HCV) rappresentano la

condizione di rischio oncologico di più comune riscontro anche nei pazienti con HCC senza cirrosi. Inoltre, va sottolineato che la prevalenza di queste infezioni è sottostimata, in quanto l'assenza di marcatori sierici dell'infezione da HBV ed HCV non esclude una infezione "occulta", svelabile con la ricerca del genoma virale nel tessuto epatico (3,13). Comunque, il numero di pazienti che *non* presentano marcatori sierologici di esposizione ai virus tende ad essere più elevato nei casi senza cirrosi rispetto alla controparte con cirrosi (4,11). Anche il riscontro di abuso etilico è meno frequente, interessando solo il 7-16% dei pazienti (4,10,11). Quest'ultimo rilievo ben si accorda con l'opinione corrente che il potenziale epatocancerogeno dell'alcool sia mediato dalla capacità di indurre cirrosi (15). L'insorgenza dell'HCC non associato a cirrosi può essere attribuita anche all'effetto genotossico di alcune sostanze, quali: 1) contaminazione dei cibi da micotossine (es. aflatossina), non rara in alcune aree africane ed asiatiche; 2) contaminanti ambientali di origine industriale (es. azo-coloranti, amine aromatiche, nitrosamine, cloruro di vinile, solventi organici, pesticidi, arsenico, ecc.) o derivati dalla combustione del tabacco (es. benzopirene), che possono indurre la comparsa di HCC nell'animale da esperimento e che sono stati messi in relazione, seppure aneddoticamente, con l'insorgenza di epatomi in pazienti esposti; 3) composti radioattivi (come descritto in passato per il Thorotrast).

Esistono, inoltre, diverse malattie congenite con coinvolgimento epatico nelle quali la comparsa del tumore non è necessariamente preceduta dallo sviluppo di cirrosi: ipercitrullinemia, glicogenosi (soprattutto il tipo I), deficit di alfa-1-antitripsina, porfiria acuta intermittente, emocromatosi, sclerosi epato-portale, ostruzione membranosa della vena cava inferiore (con sindrome di Budd-Chiari) ed anomalie della placca duttale, come la sindrome di Alagille e fibrosi epatica congenita (15).

La cancerogenesi del fegato "sano" è stata anche messa in relazione con l'uso di androgeni anabolizzanti C17-alchilati, mentre a tutt'oggi rimane dubbio il ruolo svolto dai contraccettivi orali (estrogeni). L'uso di contraccettivi orali aumenta il rischio relativo di sviluppo del tumore (R.R.: 1.5-20.1, a seconda degli studi) nelle donne in aree ipoendemiche, forse attraverso un ruolo di "promotori" della proliferazione della cellula neoplastica. In queste pazienti è frequente la forma fibrolamellare di HCC (16) mentre il fegato non tumorale presenta peliosi.

Sono anche segnalati casi di HCC nel contesto di lesioni focali epatiche benigne, come l'adenoma, l'iperplasia nodulare rigenerativa, la trasformazione nodulare parziale, il che suggerirebbe una potenzialità di trasformazione maligna di queste lesioni e, in particolar modo, dell'adenoma (11,17,18).

Infine, si vanno definendo le basi molecolari di una possibile "familiarità" per la cancerogenesi epatica indipendente dalla cirrosi. In uno studio, 3/13 (23%) pazienti europei con HCC non associato a cirrosi presentava una mutazione germinale del gene "tumor suppressor" p16INK4 (MTS1), evento presente anche in 1/12 casi con tumore e cirrosi; era interessante notare che la madre di un paziente con gene mutato, era anch'essa portatrice di tumore epatico e della stessa anomalia genica (19). Recentemente, l'analisi del genoma di cellule tumorali di 37 pazienti senza fattori di rischio noti e con fegato extratumorale istologicamente normale ha documentato la presenza di una "instabilità microsatellitare" nel 43% dei casi (di grado elevato nel 16% dei casi); in due casi l'alterazione microsatellitare venne osservata anche nelle cellule extratumorali (6). Ciò suggerisce che la comparsa di mutazioni (somatiche o germinali), capaci di interferire con la funzione di alcuni geni in grado di riparare eventuali "mismatch" del DNA, rappresenti uno dei possibili meccanismi della carcinogenesi epatica in alcuni dei pazienti che non presentano un insulto infiammatorio cronico del fegato.

## DIAGNOSI

Il tumore in fegato sano viene quasi sempre identificato ad uno stadio avanzato, in quanto l'accertamento diagnostico viene promosso dalla comparsa dei sintomi (dolore in ipocondrio destro, dimagrimento, nausea, febbre, ittero) nella maggioranza dei casi. Infatti, anche in presenza di infezione da virus epatitici nota, generalmente il paziente viene inserito in un programma di sorveglianza ecografica per la diagnosi precoce di HCC solo allorché sviluppa fibrosi epatica avanzata o franca cirrosi (20)

La percentuale di HCC insorti in fegati "non cirrotici" che si associa ad un aumento dell'AFP circolante alla diagnosi, pur variando notevolmente nelle diverse casistiche (30-67%), è in genere minore rispetto a quella dei casi con cirrosi (62-87%). La cirrosi rappresenta, infatti, un fattore indipendente di elevazione dell'AFP oltre il limite (20 ng/ml) che deve fare sospettare la comparsa di HCC (4). Tuttavia, se si considera il raggiungimento dei due limiti dell'AFP che più comunemente sono considerati "diagnostici" per HCC in presenza di una massa solida comparsa nel fegato cirrotico, 200 e 400 ng/ml, l'importanza della cirrosi si attenua per il primo (31% vs. 19%) e scompare per il secondo (24% vs. 17%) (4). In uno studio orientale, tuttavia, anche il valore di  $\geq 400$  ng/ml veniva osservato più frequentemente nei casi associati a cirrosi (65% vs. 47%) (21).

## **ASPETTO ANATOMO-PATOLOGICO E STADIO DELLA MALATTIA ALLA DIAGNOSI**

L'aspetto macroscopico più frequente dell'HCC nel paziente senza cirrosi, è quello di una unica (circa 55%) grossa (mediamente intorno ai 10-12 cm) massa o di una massa dominante con lesioni satelliti (4,5,10). Le dimensioni medie del tumore sono maggiori rispetto a quelle riscontrate nei cirrotici, in quanto, come già detto, l'identificazione del tumore avviene quasi sempre al di fuori di programmi di sorveglianza per la diagnosi precoce. Il tipo multinodulare è significativamente meno frequente rispetto ai cirrotici (18% vs. 35%), a causa della multicentricità della cancerogenesi del fegato cirrotico.

Istologicamente, la forma trabecolare di tumore prevale sia nei pazienti con che senza cirrosi (4,11). La forma fibrolamellare, molto rara, è di pertinenza quasi esclusiva del fegato non cirrotico (prevalenza 11% vs. 1.5% nel fegato cirrotico) (11). La forma scirroso (o sclerosante) è anch'essa di raro riscontro nel fegato con o senza cirrosi, ma un caso su due di questo tipo di HCC si verifica in assenza di cirrosi (14). Anche la forma mista di epato-colangiocarcinoma si sviluppa preferenzialmente nel fegato non cirrotico (22).

La presenza di una capsula peritumorale sarebbe di più comune riscontro nel fegato non cirrotico (11), ma altri autori non confermano questo dato (23,24).

Nei pazienti occidentali, la diffusione extraepatica, cioè l'invasione delle strutture viciniori e/o metastasi, dell'HCC al momento della diagnosi è circa 3 volte più frequente (20-31% dei casi) rispetto ai pazienti con cirrosi (4,10). Queste differenze potrebbero essere ricondotte alla diagnosi più tardiva, ad alla maggiore aggressività biologica (maggior grado di sdifferenziazione e più frequente invasione macrovascolare) del tumore che insorge in fegato sano (15,24). Non mancano, tuttavia, segnalazioni di percentuali sovrapponibili tra i due gruppi (11).

## **TERAPIA E SOPRAVVIVENZA**

Nonostante le maggiori dimensioni alla diagnosi, l'HCC del paziente senza cirrosi è più spesso resecabile (10-54% dei casi) di quello che insorge nel cirrotico (1-29%), poiché il primo tipo di paziente tollera resezioni più ampie (>2 segmenti nel 42% dei casi vs. 6% nei pazienti cirrotici) (23) ed ha meno forme multifocali del cirrotico. La mortalità (0-3%) e la morbilità (19-26%) perioperatorie sono basse (2,7,11,24) e il tasso di sopravvivenza dopo resezione tende ad essere migliore della controparte con cirrosi, soprattutto nel lungo termine: a 5 anni dall'intervento, la sopravvivenza cumulativa è compresa tra 25% e 71% (2,7,10,24-26). Stante la sua minore aggressività biologica, per la forma di HCC fibrolamellare il vantaggio prognostico offerto dall'assenza di una coesistente cirrosi è più precoce e netto (11,12,25,27).

La sopravvivenza libera da recidiva non è influenzata dalla concomitante cirrosi nei primi 2 anni dopo l'intervento, ma successivamente diventa nettamente maggiore in sua assenza (23-28% vs. 46-59%, a 5 anni) (2,24,26,28).

I fattori prognostici sfavorevoli dopo resezione sono gli stessi di quelli nei pazienti con cirrosi. Tuttavia, in una grossa casistica proveniente da un centro di eccellenza la sopravvivenza globale veniva influenzata solo dalla necessità di ricorrere a trasfusioni di sangue durante la resezione (24). In considerazione del fatto che la recidiva è intraepatica nel 38-62% dei casi e della grande capacità rigenerativa del fegato non cirrotico dopo resezione, il reintervento è possibile nel 10-31% dei casi (7,10,25,29). In un recente studio, la sopravvivenza dei pazienti sottoposti ad una seconda resezione è del 37% a 3 anni e del 25% a 5 anni (25).

L'elevata applicabilità della chirurgia resettiva ed in buoni risultati della stessa identificano nella resezione epatica il trattamento di scelta per questi pazienti. Il trapianto di fegato potrebbe essere considerato una opportunità terapeutica nel caso di tumore non resecabile. Tuttavia, in questi pazienti il superamento dei criteri di Milano (30) è quasi una costante e l'invasione macrovascolare, spesso presente, è una controindicazione assoluta all'epatectomia totale. Una revisione di 126 casi riportati in letteratura di trapianto di fegato per HCC insorto su fegato non cirrotico ha rilevato una grande eterogeneità nei criteri di selezione adottati, insufficienti informazioni sull'impatto prognostico dello stadio tumorale, nonché tassi di sopravvivenza deludenti. La sopravvivenza cumulativa a 5 anni è risultata migliore nel sottogruppo di pazienti con tumore fibrolamellare rispetto a quelli con HCC classico (39% vs. 11%) (31). Il tasso di recidiva tumorale nel periodo di follow-up riportato dagli studi si aggira intorno al 50%, di cui il 75% si è verificato entro 2 anni dal trapianto.

## BIBLIOGRAFIA

1. Okuda K, Nakashima T, Koito M, et al. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in Japanese patients. *Gastroenterology* 1989; 97: 140-6.
2. Sasaki Y, Imaoka S, Masutani S, et al. Influence of coexisting cirrhosis on long-term prognosis after surgery in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1992; 112: 515-21.
3. De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P, et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 1995; 345: 413-15.
4. Trevisani F, D'Intino PE, Caraceni P, et al. Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients. *Cancer* 1995; 75: 2220-32.
5. Bralet MP, Régimbeau JM, Pineau P, Dubois S, Loas G, Degos F, Valla D, Belghiti J, Degott C, Terris B. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: Epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology*. 2000; 32: 200-4.
6. Chiappini F, Gross-Goupil M, Saffroy R, Azoulay D et al. Microsatellite instability mutator phenotype in hepatocellular carcinoma in non-alcoholic and non-virally infected normal livers. *Carcinogenesis* 2004; 25: 541-7.
7. Bismuth H, Cliche L, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinomas in noncirrhotic livers: experience with 68 liver resections. *World J Surg* 1995; 19: 35-41.
8. Grando-Lemaire V, Guettier C, Chevret S, Beaugrand M, et al. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in the West: epidemiological factors and histopathology of the non-tumorous liver. *Journal of Hepatology* 1999; 31: 508-13.
9. Brancatelli G, Federle M, Grazioli L, Carr B.I.. Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: CT, Clinical, and pathologic findings in 39 U. S. residents. *Radiology* 2002; 222: 89-94.
10. Smalley S, Moertel C.G., Hilton J. F., Weiland L.H. et al. Hepatoma in the noncirrhotic liver. *Cancer* 1988; 62: 1414-24.
11. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non cirrhotic livers. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 65-75.
12. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991; 15: 270-85.
13. Ruiz J, Sangro B, Cuenede JI, et al.. Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 637-41.
14. Naccarato R, Farinati F. Hepatocellular carcinoma, alcohol and cirrhosis: fact and hypothesis. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 437-40.
15. Bernard PH, Blanc JF, Le Bail B, De Leidinghen V, et al. Hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver: renewed interest. *Gastroenterol Clin Biol*. 1998; 22: 371-4.
16. Okuda K, Nakashima T, Sakamoto K, et al. Hepatocellular carcinoma arising in noncirrhotic and highly cirrhotic liver: a comparative study of histopathology and frequency of hepatitis B markers. *Cancer* 1982; 49: 450-5.
17. Ferrel LD. Hepatocellular carcinoma arising in a focus of multilobular adenoma. A case report. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 525-29.
18. Zuckman-Rossi, Rebouissou S, Thomas, C, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007; 46: 740-8.
19. Chaubert P, Gayer R, Zimmerman A, et al. Germ-line mutations of the p16INK4(MTS1) gene occur in a subset of patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 25: 1376-81.
20. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
21. Lin DY, Liaw YF, Chu CM, et al. Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients. A laparoscopic study of 92 cases in Taiwan. *Cancer* 1984; 54: 1466-8.
22. Harada K, Terada T, Nakanuma Y, et al. A case of small combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma arising in a nodule of atypical adenomatous hyperplasia of the liver. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1968-9.
23. Ng IOL, Lai ECS, Ng MMT, Fan ST. Tumor encapsulation in hepatocellular carcinoma. A pathologic study of 189 cases. *Cancer* 1992; 70: 45-9.
24. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and noncirrhotics. Evaluation of clinicopathologic features and comparison of risk factors for



long-term survival and tumor recurrence in a single centre. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (suppl. 2): 119-29.

25. Lubrano J, Huet E, Tsilividis B, Francois A, et al. Long-term outcome of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic nonfibrotic liver with no viral hepatitis or alcohol abuse. *World J Surg* ; 2007; 17; [Epub ahead of print].
26. Hubert C, Sempoux C, Rahier J, Horsmans Y, et al. Prognostic risk factors of survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1791-7.
27. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepatobiliary carcinomas variants. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 401-5.
28. Nagasue N, Uchida M, Makino Y, et al. Incidence and factors associated with intrahepatic recurrence following resection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1993; 105: 488-94.
29. Bège T, Letreut YP, Hardwigsen J, et al. Prognostic factors after resection for hepatocellular carcinoma in nonfibrotic or moderately fibrotic liver. A 116-case European series. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 619-25.
30. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996 Mar 14;334:693-9.
31. Houben KW, McCall JL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients without underlying liver disease: a systematic review. *Liver Transplant Surg* 1999; 5: 91-5.

## L'EPATOCOLANGIOCARCINOMA

Domenico ALVARO,

Università di Roma "La Sapienza", UOC di Gastroenterologia, Polo Pontino, Latina

L'epatocolangiocarcinoma è un tumore maligno primitivo del fegato molto raro e caratterizzato dalla coesistenza di caratteristiche fenotipiche e genotipiche sia di epatocarcinoma che di colangiocarcinoma. La rarità dell'epatocolangiocarcinoma è forse il motivo principale della mancanza di criteri diagnostici definiti, adeguate conoscenze sulla storia naturale e linee guida terapeutiche.

Dalle casistiche autoptiche o chirurgiche (pazienti sottoposti a resezione) risulterebbe che l'epatocolangiocarcinoma rappresenti da 0.5 al 4% di tutti i tumori primitivi maligni del fegato. Secondo la classificazione di Allen e Lisa (1), l'epatocolangiocarcinoma può essere distinto in tipo A (collision tumor) caratterizzato da presenza di aree distinte e lontane di epatocarcinoma e colangiocarcinoma, tipo B (transitional tumor) in cui le aree sono adiacenti con zone di transizione tra l'una e l'altra ed infine un tipo C caratterizzato da aree variamente combinate nella stessa massa tumorale. La classificazione di Godman (2) prevede un tipo I e II corrispondenti al tipo A e B di Allen ed un tipo III corrispondente all'epatocarcinoma fibrolamellare ma con pseudogliandole mucipare.

La caratterizzazione immunoistochimica è di notevole aiuto nella diagnosi, in quanto l'epatocolangiocarcinoma spesso esprime sia i markers tipici di epatocarcinoma (Hep Par 1,  $\alpha$ -fetoproteina) che quelli del colangiocarcinoma (CK17, MUC1, AE1, AE3, CEA, Ca19-9) (3-13). Recentemente, inoltre, è stato dimostrato che un'altissima percentuale di epatocolangiocarcinomi esprime i markers tipici delle cellule progenitrici (HPC) bipotenziali (CK14, CK 7) (10, 13). Specificatamente (3-9), tutti gli epatocolangiocarcinomi esprimono i markers immunoistochimici del colangiocarcinoma, il 60% circa esprime i markers di epatocarcinoma ed il 70% circa i markers di cellule progenitrici. Nell'ambito degli epatocolangiocarcinomi che esprimono markers di HPC, nel 60% dei casi la cellula tumorale esprime sia markers di epatocarcinoma che di colangiocarcinoma. Secondo una recente ipotesi sulla cancerogenesi epatica, una parte dei tumori primitivi del fegato deriverebbe dalla trasformazione neoplastica delle cellule progenitrici (HPC) residenti nei canali di Hering e nei duttoli biliari (13). Queste cellule hanno una capacità differenziativa bipotenziale verso gli epatociti od i colangiociti. In base al punto di differenziazione in cui si verifica la trasformazione neoplastica ed il blocco maturativo, la neoplasia potrà presentarsi con i markers fenotipici prevalenti di epatocarcinoma, di colangiocarcinoma o di entrambi. A supporto di tale teoria, il 25-40% degli epatocarcinomi esprime markers di

HPC (CK7, CK19, OV6, OV1, CD34, C-kit, flt-3, Thy-1) (13), una percentuale di colangiocarcinomi esprime anche markers epatocitari (9) e quasi tutti gli epatocolangiocarcinomi le esprimono entrambi (1-13). Recentemente, inoltre è stata sviluppata una linea di epatocolangiocarcinoma le cui cellule esprimono tutti i markers tipici di HPC e questo potrà sicuramente essere di aiuto negli studi sperimentali (Piscaglia AC et al. Abstract AASLD 2007).

Riguardo ai fattori di rischio o associati, l'epatocolangiocarcinoma incide su un fegato cirrotico o con malattia da HBV o HCV con una frequenza intermedia tra epatocarcinoma e colangiocarcinoma (3-9). In singoli studi, è stato descritto come l'emocromatosi (14) o la deficienza di PiZ-alpha-1-antitripsina (15) possano rappresentare fattori di rischio. In pazienti con emocromatosi, per esempio, l'epatocolangiocarcinoma è risultato rappresentare fino al 20% dei tumori primitivi maligni del fegato (14). Alcuni studi sperimentali dimostrerebbero che nitro toluene o metil-eugenolo, usati rispettivamente nella preparazione di gomme o di alimenti, sono in grado di riprodurre lo sviluppo di epatocolangiocarcinoma(1-9).

Riguardo la storia naturale, le casistiche finora pubblicate pongono l'epatocolangiocarcinoma in una posizione intermedia tra epatocarcinoma e colangiocarcinoma sia in termini di sopravvivenza dal momento della diagnosi sia in termini di recidiva dopo resezione chirurgica (16).

### **Bibliografia:**

1. Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* 1949;25:647–55
2. Goodman ZD, Ishak KG, Langloss JM, et al. Combined hepatocellular cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1985;55:124- 235.
3. Bhagat V, Javle M, Yu J, Agrawal A, Gibbs JF, Kuvshinoff B, Nava E, Iyer R. Combined hepatocholangiocarcinoma: case-series and review of literature. *Int J Gastrointest Cancer*. 2006; 37(1): 27-34.
4. Murakami T, Yano H, Maruiwa M, Sugihara S, Kojiro M. Establishment and characterization of a human combined hepatocholangiocarcinoma cell line and its heterologous transplantation in nude mice. *Hepatology*. 1987; 7(3):551-6.
5. Koh kc et al. Clinicopathologic features and prognosis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma. *The American Journal of Surgery* 2005; 189: 120–125
6. William R. Jarnagin, Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma Demographic, Clinical, and Prognostic Factors. *Cancer* 2002; 94:2040–6.
7. Haeryoung Kim et al. Primary liver carcinoma of intermediate (hepatocyte–cholangiocyte) phenotype. *Journal of Hepatology* 2004; 40: 298–304
8. Won-Suk Lee. Comparison of Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma with Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Surg Today* 2006; 36: 892–897.
9. Okuda H et al. Clinicopathologic features of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma who are seropositive for  $\alpha$ -fetoprotein-L3 and those with combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006; 869–873
10. Wu PC, Lai VC, Fang JW, Gerber MA, Lai CL, Lau JY. Hepatocellular carcinoma expressing both hepatocellular and biliary markers also expresses cytokeratin 14, a marker of bipotential progenitor cells. *J Hepatol* 1999; 31(5):965–966.
11. Yoshiko Yano et al. Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma:a Clinicopathologic Study of 26 Resected Cases. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33(6)283–287.
12. Dominique Cazals-Hatem et al. Clinical and molecular analysis of combined hepatocellular-cholangiocarcinomas *Journal of Hepatology* 2004; 41: 292–298.
13. Roskam T. Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Oncogene* 2006; 25, 3818–3822
14. Morcos M, Dubois S, Bralet MP, Belghiti J, Degott C, Terris B. Primary liver carcinoma in genetic hemochromatosis reveals a broad histologic spectrum. *Am J Clin Pathol*. 2001; 116(5): 738-43.
15. Zhou H, Fischer HP. Liver carcinoma in PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Surg Pathol* 1998 Jun;22(6):742–748.
16. Chi-Leung Liu, MS et al. Hepatic Resection for Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma. *Arch Surg*. 2003; 138: 86-90

# Percutaneous Image-Guided Ablation of Hepatocellular Carcinoma

*Prof. Riccardo Lencioni  
University of Pisa, Italy*

## **SUMMARY**

Hepatocellular carcinoma (HCC) is increasingly diagnosed at an early, asymptomatic stage owing to surveillance of high-risk patients. Patients with early-stage HCC should be considered for any of the available curative therapies, including surgical resection, liver transplantation, and percutaneous image-guided ablation. Image-guided ablation is the best therapeutic choice for nonsurgical patients with early-stage HCC. Several ablation techniques have been developed and tested clinically during the past two decades. These minimally invasive procedures can achieve effective and reproducible tumor destruction with low morbidity. While ethanol injection has been the seminal percutaneous technique, radiofrequency ablation has emerged as the most effective method for local tumor destruction and is currently used as the primary ablative modality at most institutions. Further trials are needed to establish the clinical value of novel methods for thermal tumor ablation and to explore the synergy between image-guided ablation and intra-arterial treatments.

## **INTRODUCTION**

Patients with early-stage hepatocellular carcinoma (HCC) can benefit from curative therapies, including surgical resection, liver transplantation and percutaneous ablation (1, 2). There is no firm evidence to establish the optimal first-line treatment for early-stage HCC because of the lack of randomized controlled trials (RCTs) comparing radical therapies. Patients should be evaluated in referral centers by multidisciplinary teams involving hepatologists, oncologists, interventional radiologists, surgeons, and pathologists to guarantee careful selection of candidates for each treatment option and ensure the expert application of these treatments (2). Image-guided percutaneous ablation is currently accepted as the best therapeutic choice for nonsurgical patients with early-stage HCC (1, 2). Over the past two decades, several methods for chemical ablation or thermal tumor destruction through localized heating or freezing have been developed and clinically tested.

## **CHEMICAL ABLATION**

The seminal technique used for local ablation of HCC is percutaneous ethanol injection (PEI). Ethanol induces coagulation necrosis of the lesion as a result of cellular dehydration, protein denaturation, and chemical occlusion of small tumor vessels. PEI is a well-established technique for the treatment of nodular-type HCC. HCC nodules have a soft consistency and are surrounded by a firm cirrhotic liver. Consequently, injected ethanol diffuses within them easily and selectively, leading to complete necrosis of about 70% of small lesions (3, 4). An alternate method for chemical ablation is acetic acid injection. Although acetic acid injection has been reported to increase the success rate of PEI, this technique has been used by very few investigators worldwide.

## **Ethanol Injection**

PEI is best administered by using ultrasound guidance because ultrasound allows for continuous real-time monitoring of the injection. This is crucial to realize the pattern of tumor perfusion and to avoid excessive ethanol leakage outside the lesion. Fine noncutting needles, with either a single end hole or multiple side holes, are commonly used for PEI. PEI is usually performed under local anesthesia and does not require patient hospitalization. The treatment schedule includes 4-6 sessions performed once or twice weekly. The number of treatment sessions, as well as the amount of injected ethanol per session, may vary greatly according to the size of the lesion, the pattern of tumor perfusion, and the compliance of the patient. Recently, multipronged injection needles – that allow single-session PEI treatment – have been introduced in clinical practice.

Although there have not been any RCT comparing PEI and best supportive care or PEI and surgical resection, several retrospective studies have provided indirect evidence that PEI improves the natural history of HCC: the long-term outcomes of patients with small tumors who were treated with PEI were similar to those reported in surgical series, with 5-year survival rates ranging 41-60% in Child A patients (3-7). Of importance, two cohort studies and one retrospective case-control study comparing surgical resection and PEI failed to identify any difference in survival, despite patients in PEI groups had poorer liver function (8-10).

Despite PEI is a low-risk procedure, severe complications have been reported. In a multicenter survey including 1066 patients, one death (0.1%) and 34 complications (3.2%) - including seven cases of tumor seeding (0.7%) - were reported (11). The major limitation of PEI is the high local recurrence rate, that may reach 33% in lesions smaller than 3 cm and 43% in lesions exceeding 3 cm (12, 13). The injected ethanol does not always accomplish complete tumor necrosis because of its inhomogeneous distribution within the lesion - especially in presence of intratumoral septa - and the limited effect on extracapsular cancerous spread. Moreover, PEI is unable to create a safety margin of ablation in the liver parenchyma surrounding the nodule, and therefore may not destroy tiny satellite lesions that – even in small tumors – may be located in close proximity of the main nodule.

## **Acetic Acid Injection**

Acetic acid injection has been proposed as viable alternative to PEI for the treatment of HCC. Two studies compared acetic acid injection and PEI. In the first paper, 60 patients with small HCC lesions were entered into a randomized trial. The 1- and 2-year survival rates were 100% and 92%, respectively, in the acetic acid injection group; and 83% and 63%, respectively, in the PEI group. A multivariate analysis of prognostic factors showed that treatment was an independent predictor of survival (14). In contrast, in a prospective comparative study including 63 patients treated by acetic acid injection and 62 patients treated by PEI, no significant survival differences were observed between the two treatment groups (15). In summary, this alternate option for chemical ablation had limited diffusion and was not tested in large series of patients. The reported survival outcomes are not better than those obtained by several authors with PEI.

## **THERMAL ABLATION**

Application of localized heating or freezing enables in situ destruction of malignant liver tumors preserving normal liver parenchyma. The thermal ablative therapies involved in clinical practice can be classified as either hepatic hyperthermic treatments - including radiofrequency (RF) ablation, microwave ablation, and laser ablation - or hepatic

cryotherapy. Hepatic hyperthermic treatments are mostly performed via a percutaneous approach, while an open or laparoscopic approach has been widely adopted – until recently - for hepatic cryotherapy. RF ablation has been by far the most widely used thermal ablative modality in HCC.

The thermal damage caused by heating is dependent on both the tissue temperature achieved and the duration of heating. Heating of tissue at 50°–55°C for 4–6 minutes produces irreversible cellular damage. At temperatures between 60°C and 100°C near immediate coagulation of tissue is induced, with irreversible damage to mitochondrial and cytosolic enzymes of the cells. At more than 100°–110°C, tissue vaporizes and carbonizes (16). For adequate destruction of tumor tissue, the entire target volume must be subjected to cytotoxic temperatures. Different physical mechanisms are involved in the hepatic hyperthermic treatments in order to generate a lethal temperature. A common important factor that affects the success of thermal ablation is the ability to ablate all viable tumor tissue and possibly an adequate tumor-free margin. Ideally, a 360°, 0.5-1-cm-thick ablative margin should be produced around the tumor (16). This cuff would ensure that microscopic invasions around the periphery of a tumor have been eradicated. Thus, the target diameter of an ablation – or of overlapping ablations - must be larger than the diameter of the tumor that undergoes treatment (17).

Thermal ablation is usually performed under intravenous sedation with standard cardiac, pressure, and oxygen monitoring. Targeting of the lesion can be performed with ultrasound, CT, or MR imaging. The guidance system is chosen largely on the basis of operator preference and local availability of dedicated equipment such as CT fluoroscopy or open MR systems. Real-time ultrasound/CT (or ultrasound /MRI) fusion imaging improves the ability to guide and monitor liver tumor ablation procedures. Current virtual navigation systems allow to define the extent of the liver tumor burden, plan and simulate the insertion of the needle, and predict the amount of the induced necrosis. During the procedure, important aspects to be monitored include how well the tumor is being covered and whether any adjacent normal structures are being affected at the same time. While the transient hyperechoic zone that is seen at ultrasound within and surrounding a tumor during and immediately after RF ablation can be used as a rough guide to the extent of tumor destruction, MR is currently the only imaging modality with validated techniques for real-time temperature monitoring. To control an image-guided ablation procedure, the operator can utilize the image-based information obtained during monitoring or automated systems that terminates the ablation at a critical point in the procedure. At the end of the procedure, most systems allows to ablate the needle track, which is aimed at preventing any tumor cell dissemination.

Contrast-enhanced ultrasound performed after the end of the procedure may allow an initial evaluation of treatment effects. However, contrast-enhanced CT or MR imaging are recognized as the standard modalities to assess treatment outcome. CT and MR images obtained after treatment show successful ablation as a non-enhancing area with or without peripheral enhancing rim. The enhancing rim that may be observed along the periphery of the ablation zone appears a relatively concentric, symmetric, and uniform process in an area with smooth inner margins. This is a transient finding that represents a benign physiologic response to thermal injury (initially, reactive hyperemia; subsequently, fibrosis and giant cell reaction). Benign periablational enhancement needs to be differentiated from irregular peripheral enhancement due to residual tumor that occurs at the treatment margin. In contrast to benign periablational enhancement, residual unablated tumor often grows in scattered, nodular, or eccentric patterns (18). Later follow-up imaging studies should be aimed at detecting the recurrence of the treated lesion (ie, local tumor progression), the development of new hepatic lesions, or the emergence of extrahepatic disease.

## Radiofrequency Ablation

The goal of RF ablation is to induce thermal injury to the tissue through electromagnetic energy deposition. The patient is part of a closed-loop circuit, that includes a RF generator, an electrode needle, and a large dispersive electrode (ground pads). An alternating electric field is created within the tissue of the patient. Because of the relatively high electrical resistance of tissue in comparison with the metal electrodes, there is marked agitation of the ions present in the target tissue that surrounds the electrode, since the tissue ions attempt to follow the changes in direction of alternating electric current. The agitation results in frictional heat around the electrode. The discrepancy between the small surface area of the needle electrode and the large area of the ground pads causes the generated heat to be focused and concentrated around the needle electrode. Several electrode types are available for clinical RF ablation, including internally cooled electrodes and multitined expandable electrodes with or without perfusion (19).

RF ablation has been the most widely assessed alternative to PEI for local ablation of HCC (19). Histologic data from explanted liver specimens in patients who underwent RF ablation showed that tumor size and presence of large (3 mm or more) abutting vessels significantly affect local treatment effect. Complete tumor necrosis was pathologically shown in 83% of tumors less than 3 cm and 88% of tumors in nonperivascular location (20). Three RCTs compared RF ablation versus PEI for the treatment of early-stage HCC (21-23). The first trial, performed in European centers, failed to show a statistically significant difference in overall survival between patients who received RF ablation and those treated with PEI (21). However, survival advantages were identified in a subgroup analysis of a trial coming from Taiwan (22) and in a Japanese study, although in the latter the survival benefit was not confirmed in the subgroup analysis of patients with solitary tumors (23). All three investigations showed that RF ablation had higher local anticancer effect than PEI, leading to a better local control of the disease. Therefore, RF ablation appears as the preferred percutaneous treatment for patients with early-stage HCC on the basis of a more consistent local tumor control.

Recently, the long-term survival outcomes of RF ablation-treated patients were reported. In the first published report, 206 patients with early-stage HCC who were not candidates for resection or transplantation were enrolled in a prospective, intention-to-treat clinical trial (24). RF ablation was considered as the first-line nonsurgical treatment and was actually performed in 187 (91%) of 206 patients. Nineteen (9%) of 206 patients had to be excluded from RF treatment because of the unfavourable location of the tumor. In patients who underwent RF ablation, survival depended on the severity of the underlying cirrhosis and the tumor multiplicity. Patients in Child class A with solitary HCC had a 5-year survival rate of 61%. Three other studies confirmed that survival of naive patients with well-compensated cirrhosis bearing early-stage HCC ranges 43-64% (25-27). Of interest, in a randomized trial of RF ablation versus surgical resection in patients with solitary HCC less than 5 cm in diameter, no differences in overall survival rates and cumulative recurrence-free survival rates were observed, although the study was not adequately powered to show equivalence (28).

RF ablation of HCC is associated with very low mortality rates and acceptable morbidity. Recently, three separate multicenter surveys have reported mortality rates ranging from 0.1% to 0.5%, major complication rates ranging from 2.2% to 3.1%, and minor complication rates ranging from 5% to 8.9% (29). The most common causes of death were sepsis, hepatic failure, colon perforation, and portal vein thrombosis, while the most common complications were intraperitoneal bleeding, hepatic abscess, bile duct injury, hepatic decompensation, and grounding pad burns (29-31). Minor complications and side effects were usually transient and self-limiting. An uncommon late complication of RF ablation is tumor seeding along the needle track. In patients with HCC, tumor seeding



occurred in 8 (0.5%) of 1,610 cases in a multicenter survey (30) and in 1 (0.5%) of 187 cases in a single-institution series (24). Lesions with subcapsular location and an invasive tumoral pattern, as shown by a poor differentiation degree, seem to be at higher risk for such a complication (33). While these data indicate that RF ablation is a relatively safe procedure, a careful assessment of the risks and benefits associated with the treatment has to be made in each individual patient by a multidisciplinary team.

Despite the many published reports, some questions concerning image-guided RF ablation in HCC treatment are still unanswered. Some authors have reported that RF ablation may be a safe and effective bridge to liver transplantation (33-35). However, randomized studies would be needed to determine advantages and disadvantages of RF ablation with respect to TACE for HCC patients awaiting transplantation. Recent studies have reported encouraging initial results in the treatment of intermediate-size HCC lesions with a combination of RF ablation and balloon catheter occlusion of the tumor arterial supply or prior TACE (36-39). However, further clinical trials are warranted to determine the survival benefit associated with this approach..

### **Microwave Ablation**

Microwave ablation is the term used for all electromagnetic methods of inducing tumor destruction by using devices with frequencies greater than or equal to 900kHz. The passage of microwaves into cells or other materials containing water results in the rotation of individual molecules. This rapid molecular rotation generates and uniformly distributes heat, which is instantaneous and continuous until the radiation is stopped. Microwave irradiation creates an ablation area around the needle in a column or round shape, depending on the type of needle used and the generating power (40).

The local effect of treatment in HCC was assessed by examining the histological changes of the tumor after microwave ablation (41, 42). In one study, 89% of 18 small tumors were ablated completely (41). Coagulative necrosis with faded nuclei and eosinophilic cytoplasm were the predominant findings in the ablated areas. There were also areas in which the tumors maintained their native morphological features as if the area was fixed, but their cellular activity was destroyed as demonstrated by succinic dehydrogenase stain. One study compared microwave ablation and PEI in a retrospective evaluation of 90 patients with small HCC (43). The overall 5-year survival rates for patients with well-differentiated HCC treated with microwave ablation and PEI were not significantly different. However, among the patients with moderately or poorly differentiated HCC, overall survival with microwave ablation was significantly better than with PEI. In a large series including 234 patients, the 3- and 5-year survival rates were 73% and 57%, respectively (44). At a multivariate analysis, tumor size, number of nodules, and Child-Pugh classification had a significant effect on survival (45). Only one randomized trial compared the effectiveness of microwave ablation with that of RF ablation (46). Seventy-two patients with 94 HCC nodules were randomly assigned to RF ablation and microwave ablation groups. Unfortunately, in this study the data were analyzed with respect to lesions and not to patients. Although no statistically significant differences were observed with respect to the efficacy of the two procedures, a tendency favouring RF ablation was recognized with respect to local recurrences and complications rates.

### **Laser Ablation**

The term laser ablation should be used for ablation with light energy applied via fibers directly inserted into the tissue. A great variety in laser sources and wavelength are available. In addition, different types of laser fibers, modified tips, and single or multiple laser applicators can be used. From a single, bare 400- $\mu$ m laser fiber, a spherical volume

of coagulative necrosis up to 2 cm in diameter can be produced. Use of higher power results in charring and vaporization around the fiber tip. Two methods have been developed for producing larger volumes of necrosis. The first consists of firing multiple bare fibers arrayed at 2-cm spacing throughout a target lesion, while the second uses cooled-tip diffuser fibers that can deposit up to 30 W over a large surface area, thus diminishing local overheating (47).

To date, few data are available concerning the clinical efficacy of laser ablation. No randomized trials to compare laser ablation with any other treatment have been published thus far. In one study including 74 patients with early-stage HCC, overall survival rates were 68% at 3 years and 15% at 5 years, respectively (48). Laser ablation appears to be relatively safe, with a major complication rate less than 2% (49). The major drawback of current laser technology appears to be the small volume of ablation that can be created with a single-probe insertion. Insertion of multiple fibers is technically cumbersome and may not be feasible in lesions that are not conveniently located. New devices could overcome this limitation.

## REFERENCES

1. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430
2. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
3. Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients. *Cancer* 1995;76:1737-1746.
4. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101-108.
5. Lencioni R, Pinto F, Armillotta N et al. Long-term results of percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a European experience. *Eur Radiol* 1997;7:514-519.
6. Teratani T, Ishikawa T, Shiratori Y et al. Hepatocellular carcinoma in elderly patients: beneficial therapeutic efficacy using percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 2002;95:816-823.
7. Ebara M, Okabe S, Kita K, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005;43:458-464
8. Castells A, Bruix J, Bru C et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993;18:1121-1126.
9. Yamamoto J, Okada S, Shimada K et al. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology* 2001;34:707-713.
10. Daniele B, De Sio I, Izzo F et al; CLIP Investigators. Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatments of small hepatocellular carcinoma: a Cancer of the Liver Italian Program (CLIP 08) retrospective case-control study. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:63-67.
11. Di Stasi M, Buscarini L, Livraghi T et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. A multicenter survey of evaluation practices and complication rates. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1168-1173.
12. Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000;32:269-278.
13. Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A et al. Predictive factors for intrahepatic recurrence after percutaneous ethanol injection therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;88:529-537.
14. Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S, Fujiwara K. Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:67-72.
15. Huo TI, Huang YH, Wu JC et al. Comparison of percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:770-778.
16. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancies: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:323-331.
17. Dodd GD 3rd, Frank MS, Aribandi M, et al. Radiofrequency thermal ablation: computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:777-782.
18. Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd GD 3rd et al; International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation. Image-guided tumor ablation: proposal for standardization of terms and reporting criteria. *Radiology* 2003;228:335-345.
19. Lencioni R, Crocetti L. A critical appraisal of the literature on local ablative therapies for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9:301-314.
20. Lu DS, Yu NC, Raman SS et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 2005;234:954-960.

21. Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-240.
22. Lin SM, Lin CJ, Lin CC et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma  $\leq$  4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714-1723.
23. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation versus ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-130.
24. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961-967.
25. Tateishi R, Shiina S, Teratani T et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005;103:1201-1209.
26. Cabassa P, Donato F, Simeone F, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term experience with expandable needle electrodes. *AJR Am J Roentgenol* 2006;185:S316-321.
27. Choi D, Lim HK, Rhim H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007;17:684-692.
28. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-328
29. Rhim H. Complications of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 2005;30:409-418
30. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radiofrequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003;26:441-451.
31. De Baere T, Risse O, Kuoch V et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:695-700.
32. Llovet JM, Vilana R, Bru C et al; Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124-1129.
33. Fontana RJ, Hamidullah H, Nghiem H et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: a safe and effective bridge to liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:1165-1174
34. Wong LL, Tanaka K, Lau L, Komura S. Pre-transplant treatment of hepatocellular carcinoma: assessment of tumor necrosis in explanted livers. *Clin Transplant* 2004;18:227-234.
35. Lu DS, Yu NC, Raman SS, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1130-1137
36. Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, et al. Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. *Radiology* 2000;217:119-126
37. Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H et al. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow. Comparison with standard percutaneous radiofrequency ablation therapy. *Cancer* 2002;95:2353-2360.
38. Kitamoto M, Imagawa M, Yamada H et al. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas: comparison of the radiofrequency effect with and without chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:997-1003.
39. Veltri A, Moretto P, Doriguzzi A, et al. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur Radiol* 2006;16:661-669.
40. Lu MD, Chen JW, Xie XY et al. Hepatocellular carcinoma: US-guided percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2001;221:167-172.
41. Yamashiki N, Kato T, Bejarano PA et al. Histopathological changes after microwave coagulation therapy for patients with hepatocellular carcinoma: review of 15 explanted livers. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2052-2059.

42. Yu NC, Lu DS, Raman SS, et al. Hepatocellular carcinoma: microwave ablation with multiple straight and loop antenna clusters--pilot comparison with pathologic findings. *Radiology* 2006;239:269-275.
43. Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for patients with small hepatocellular carcinoma: comparison with percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 1999;85:1694-1702.
44. Dong B, Liang P, Yu X et al. Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: results in 234 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1547-1541.
45. Liang P, Dong B, Yu X et al. Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation. *Radiology* 2005;235:299-307.
46. Shibata T, Imuro Y, Yamamoto Y et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002;223:331-337.
47. Vogl TJ, Muller PK, Hammerstingl R et al. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: technique and prospective results. *Radiology* 1995;196:257-265.
48. Pacella CM, Bizzarri G, Magnolfi F et al. Laser thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: results in 74 patients. *Radiology* 2001;221:712-720.
49. Vogl TJ, Straub R, Eichler K et al. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: experience with complications in 899 patients (2,520 lesions). *Radiology* 2002;225:367-377.

# TERAPIE CHIRURGICHE NON TRAPIANTOLOGICHE DELL'EPATOCARCINOMA

Prof. Umberto Cillo

Unità di Chirurgia Epatobiliare e Trapianto Epatico

Azienda Ospedaliera – Università di Padova

## Summary – Key points.

L'epatocarcinoma (HCC) rappresenta una delle più significative aree di richiesta di assistenza sanitaria, in particolare nel contesto italiano, in virtù del suo crescente impatto epidemiologico (incidenza e mortalità) e della sua complessità gestionale. Gli attuali sistemi prognostici di stadiazione dei pazienti con HCC non offrono uno strumento efficace per la selezione della terapia più adeguata. In particolare, penalizzano il ruolo delle terapie chirurgiche non trapiantologiche (TCNT) limitandone notevolmente l'area applicativa e le potenzialità terapeutiche. Esistono tuttavia diverse aree di sviluppo ed ottimizzazione della gestione terapeutica dell'HCC che possono essere schematizzate nei seguenti *key-points*:

1. *Incremento dell'accuratezza prognostica dei sistemi di stadiazione* mediante l'integrazione di parametri clinici e radiologici con quelli istologici (grading, invasione vascolare) e biologico molecolari. Le TCNT giocano un ruolo fondamentale in questo ambito sia come strumenti diagnostico (ecografia intraoperatoria e sampling tissutale) che terapeutico.
2. *Incremento di trial clinici prospettici e randomizzati* in grado aumentare le evidenze scientifiche e quindi di offrire linee guida internazionali realmente sostenibili sul trattamento chirurgico e non dell'HCC.
3. *Integrazione tra diverse procedure terapeutiche (approccio multimodale)* per ridurre i limiti della chirurgia tradizionale (resezione e trapianto) mediante associazioni contestuali (trattamento della multinodularità e dei pazienti con funzione epatica compromessa) e sequenziali (downstaging e

prevenzione/trattamento della ricorrenza). In tale contesto, le TCNT hanno un ruolo strategico fondamentale.

La nostra esperienza dimostra che un adeguato inquadramento prognostico ed un approccio multimodale consentono di utilizzare le TCNT anche in selezionati pazienti con malattia avanzata in termini di gravità sia del tumore che della cirrosi, utilizzando il trapianto solo come terapia di salvataggio. Nella stessa ottica, anche nei pazienti già inseriti in lista d'attesa, le TCNT possono aiutare ad assegnare adeguatamente la priorità trapiantologica (salvage prioritization) utilizzando la risposta alla terapia come principale criterio di stratificazione.

## **Relazione**

L'epatocarcinoma (HCC) è al quinto posto per frequenza tra le neoplasie maschili (6,3% di tutti i tumori) e all'ottavo tra quelle femminili (2,7% di tutti i tumori). L'incidenza mondiale media, in continuo aumento, è di 530.000 nuovi casi per anno (1).

Un elemento essenziale nella terapia dei pazienti oncologici è la disponibilità di un sistema di stadiazione efficace da un punto di vista prognostico che possa guidare in modo ottimale la selezione terapeutica. La stratificazione prognostica dei pazienti con HCC rappresenta tuttavia una problematica estremamente complessa poiché sono molteplici i fattori che incidono sulla prognosi di questi pazienti (2):

- (a) le caratteristiche del tumore (lo stadio, l'aggressività e la cinetica di crescita).
- (b) lo stato di salute generale del paziente.
- (c) la funzione epatica.
- (d) il tipo di intervento terapeutico.

L'unico sistema di stadiazione descritto sinora in letteratura che comprende tutti questi fattori è quello proposto dal gruppo di Barcellona nel 1999 (BCLC) creato come un vero e proprio algoritmo terapeutico (3). Tutti gli altri sistemi di classificazione prognostica

dell'HCC sinora descritti comprendono solo alcuni di questi fattori e soprattutto sono stati costruiti su popolazioni di HCC particolarmente avanzati e solo in piccola percentuale trattati radicalmente.

Diversi lavori in letteratura hanno dimostrato la superiorità prognostica del BCLC (4-5) rispetto agli altri sistemi di stadiazione disponibili. Per tale motivo, attualmente la classificazione BCLC è il sistema di stadiazione per l'HCC consigliato dalle principali associazioni epatologiche internazionali (6-7). Il nostro centro (8-9) ha avuto un ruolo essenziale nella validazione retrospettica e prospettica di questa classificazione prognostica in particolar modo in una coorte di pazienti candidabili a terapie potenzialmente radicali. Lo score, basato sui valori di performance status, numero dei noduli, invasione vascolare, classe di Child-Pugh e di Okuda (10), stratifica i pazienti in 4 gruppi a rischio crescente di mortalità. Per ciascun gruppo corrisponde un diverso approccio terapeutico: il gruppo A (stadio iniziale) comprende i candidati a terapia radicale (resezione, trapianto, terapie ablative percutanee); i gruppi B e C (stadi intermedio ed avanzato) includono i pazienti per i quali non è possibile applicare una terapia curativa ma suscettibili di terapia palliative (chemioembolizzazione o nuove terapie quali il Sorafenib); il gruppo D (stadio terminale), infine, comprende i pazienti per i quali è proponibile solo terapia sintomatica di supporto. Secondo questo algoritmo terapeutico, adottato dalla maggior parte dei centri internazionali, quindi, gli unici approcci chirurgici disponibili sono la resezione epatica ed il trapianto di fegato: la prima è indicata nei pazienti con singolo nodulo minore di 5 cm ed ottima funzione epatica (Child A, bilirubina normale, assenza di ipertensione portale clinicamente significativa); il trapianto è invece indicato nei pazienti con tumore all'interno dei criteri di Milano (1 nodulo < 5cm, sino a 3 noduli < 3cm)(11) non resecabili per le caratteristiche del tumore (sede e numero dei noduli) e/o la compromissione della funzione epatica. Questo atteggiamento terapeutico nei confronti dei pazienti con HCC rappresenta tuttavia



numerosi limiti: non tiene conto di elementi prognostici essenziali nella scelta terapeutica; è poco sostenibile perché si basa su evidenze scientifiche deboli; non tiene conto dell'approccio laparoscopico e dei suoi molteplici vantaggi; non tiene conto della possibilità di integrare i diversi strumenti terapeutici disponibili (approccio multimodale) in modo contestuale o sequenziale per superare i limiti delle singole terapie.

*Accuratezza prognostica.* Gli attuali strumenti di stadiazione dell'HCC, basati su criteri esclusivamente clinici (sintomi, esami ematochimici, esami radiologici), non hanno una accuratezza prognostica abbastanza forte nel definire l'aggressività biologica della neoplasia. In altri termini esistono tumori definiti precoci che in realtà sono molto aggressivi ed altre neoplasie, stadiate come avanzate, che sarebbero invece suscettibili di terapia radicale. La valutazione prognostica preoperatoria dei pazienti affetti da HCC potrebbe al contrario essere ulteriormente rifinita dall'introduzione di parametri molecolari e/o istologici più direttamente correlati alla aggressività biologica della neoplasia. Gran parte della ricerca scientifica internazionale e del nostro centro (12) è focalizzata nella integrazione prognostica di parametri clinici, istologici e molecolari. Il grading della neoplasia e l'invasione vascolare (microscopica e macroscopica) rappresentano i parametri tumorali maggiormente associati al rischio di ricorrenza dopo chirurgia (13) e le caratteristiche radiologiche del tumore (numero e dimensione dei noduli) hanno un ruolo prognostico solo in quanto surrogati di queste due caratteristiche istologiche. La possibilità di integrare i parametri clinici con quelli istologici, attraverso un adeguato sampling tissutale preoperatorio (biopsia percutanea e/o laparoscopica, resezione dei noduli laparotomica e/o laparoscopica), rappresenta uno strumento essenziale per l'ottimizzazione della selezione terapeutica dei pazienti con HCC. Un ulteriore strumento in grado di rifinire la stratificazione prognostica e la selezione terapeutica dei pazienti con HCC è rappresentato dalla introduzione di biomarkers nella pratica clinica. Sono molteplici le categorie di potenziali markers molecolari tissutali e bioumorali studiati negli

ultimi anni (14-15): regolatori della proliferazione cellulare e del ciclo cellulare, molecole di adesione, proteasi, fattori angiogenetici (VEGF), acidi nucleici circolanti ( $\alpha$ FP-mRNA). Altre linee di ricerca fondamentali sono quelle rivolte alla identificazione di una "genetic signature" dell'HCC (16) ed alla identificazione delle cellule staminali tumorali dell'HCC (17). Il potenziale impatto clinico degli studi con questa finalità è enorme e principalmente rivolto ad un miglioramento dell'accuratezza diagnostica e prognostica degli strumenti radiologici ed anatomo-patologici attualmente a disposizione ed alla identificazione di potenziali target terapeutici molecolari.

*Evidenza scientifiche.* L'HCC è una neoplasia orfana di trial clinici randomizzati (RCT) specialmente nei pazienti suscettibili di terapia radicale. Esiste un unico RCT (18) che confronta la chirurgia (resezione) con le terapie ablative percutanee (alcolizzazione) e nessuno studio che confronta le terapie chirurgiche non trapiantologiche con il trapianto. Non esistono quindi evidenze scientifiche rilevanti in grado di stabilire quale è la terapia di prima linea per i pazienti con HCC. Gli studi presenti in letteratura che confrontano questi due approcci sono esclusivamente studi di coorte o studi caso controllo. I limiti della resezione sono la scarsa applicabilità (multinodularità e funzione epatica) e l'elevato rischio di ricorrenza (rischio >70% a 5 anni)(19). Il trapianto supera questi limiti ma la scarsità della risorsa donazione ed il conseguente aumento del tempo d'attesa in lista riducono la sopravvivenza intention-to-treat di questa opzione terapeutica (20).

*Approccio multimodale.* Numerose opzioni terapeutiche sono disponibili per i pazienti affetti da HCC: resezione, trapianto, terapie ablative percutanee, chemioembolizzazione e terapie sistemiche. La nostra ricerca (21) ha dimostrato che l'integrazione delle diverse procedure in un approccio multimodale è in grado di ottimizzare l'outcome dei pazienti affetti da HCC rispetto all'uso di una unica metodica terapeutica. Il vantaggio offerto da tale strategia risiede nella possibilità di superare i limiti delle singole terapie attraverso un approccio dinamico a questa patologia. La chirurgia laparoscopica rappresenta il

paradigma della multimodalità. Mediante la laparoscopia si può ottimizzare la stadiazione dell'HCC attraverso l'ecografia intraoperatoria (22) ed un adeguato sampling tissutale per la valutazione istologica ed eventualmente biologico molecolare; si riduce lo stress operatorio e si utilizza un approccio mini-invasivo che la rende potenzialmente applicabile a pazienti con discreto scompenso epatico ed ipertensione portale significativa; è possibile l'integrazione di metodiche ablativie, resettive ed adiuvanti (stop-di flusso) nel trattamento di neoplasie avanzate; è agevolmente ripetibile; non si creano significative aderenze in previsione di futuri approcci chirurgici laparotomici. L'integrazione di ablazione e resezione è ovviamente applicabile anche per via laparotomica dove inoltre si può attuare la realizzazione di un mini shunt-porto-cava per eseguire resezioni maggiori anche in pazienti cirrotici con ipertensione portale.

L'approccio multimodale è realizzabile anche in un'ottica sequenziale per prevenire o trattare le ricorrenze dopo chirurgia o per estendere l'indicazione alla chirurgia stessa. La laparoscopia, le terapie ablativie percutanee, la chemioembolizzazione e le terapie sistemiche possono quindi prevenire o trattare le ricorrenze, ma hanno anche la potenzialità di ridurre l'estensione e l'aggressività della neoplasia (downstaging) riconducendola all'interno di criteri accettabili di resecabilità o trapiantabilità (23-25).

In tale contesto, nel nostro centro, abbiamo dimostrato che un adeguato inquadramento prognostico ed un approccio multimodale consentono di utilizzare la resezione anche in selezionati pazienti con HCC avanzato (26) e di utilizzare il trapianto solo come terapia di salvataggio (27). Nella stessa ottica, anche nei pazienti già inseriti in lista d'attesa, le terapie chirurgiche possono aiutare ad assegnare adeguatamente la priorità trapiantologica (salvage prioritization) utilizzando la risposta alla terapia come principale criterio di stratificazione (28).

## **Conclusione**

Questa breve e schematica descrizione delle principali problematiche cliniche dei pazienti con HCC dimostra la complessità di tale patologia. L'HCC appare come una neoplasia dalle grandi "potenzialità gestionali e terapeutiche" ma ancora orfana di linee guida inequivocabili e sorrette da evidenze scientifiche forti. Il fine della nostra ricerca presente e futura è quindi identificare lo standard di gestione del paziente con tumore epatico, che prevede un forte processo di integrazione di tutte le armi disponibili a diversi livelli: tra le diverse figure professionali che ruotano attorno alla patologia neoplastica ed alla malattia epatica cronica concomitante; tra gli strumenti prognostici clinici, radiologici, istologici e biologico molecolari, tra gli strumenti terapeutici loco-regionali e sistemici.

## Bibliografia

1. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-524.
2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917.
3. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329 –338.
4. Rabe C, Lenz M, Schmitz V, Pilz T, Fimmers R, Sauerbruch T, Caselmann WH. An independent evaluation of modern prognostic scores in a central European cohort of 120 patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1305-1315.
5. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41: 707-16.
6. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs A.K, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusion of the Barcellona – 2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421 – 430.
7. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236.
8. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagioli S, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol* 2004; 40: 124-131.
9. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanus G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol.* 2006; 44: 723-731.
10. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985; 56: 918 – 928.
11. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996; 334: 693-9.
12. Cillo U, Navaglia F, Vitale A, Bassanello M, Molari A, Basso D, et al. Clinical significance of alpha-fetoprotein mRNA in blood of patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta* 2004; 347: 129-138.
13. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanus G, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004; 239: 150-159.
14. Qin LX, Tang ZY. The prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 385-92
15. Cillo U, Vitale A, Navaglia F, Basso D, Montin U, Bassanello M, et al. Role of blood AFP mRNA and tumor grade in the preoperative prognostic evaluation of patients with hepatocellular carcinoma.. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 6920-5.
16. Llovet JM, Chen Y, Wurbach E, Roayaie S, Fiel MI, Schwartz M, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006;131: 1758-1767.
17. Roskams T. Liver stem cells and their implication in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Oncogene* 2006; 25: 3818-3822.
18. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Lai MY, Yang PM, Hu RH, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005; 242: 36-42.
19. Sala M, Fuster J, Llovet JM, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1294-1300.
20. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434 – 1440.
21. Bassanello M, Cillo U, Vitale A, et al. Multimodal approach and its impact on survival for patients with hepatocellular carcinoma. *Anticancer Research* 2003; 23: 4047-4054.

22. Foroutani A, Garland AM, Berber E, String A, Engle K, Ryan T, et al. Laparoscopic ultrasound vs triphasic computed tomography for detecting liver tumors. *Arch Surg* 2000; 135: 933-938.
23. Vitale A, Cillo U, Bassanello M, Brolese A, Zanus G, Montin U, Gringeri E, D'Amico F, Ciarleglio FA, Carraro A, Cappuzzo G, Bridda A, D'Amico DF. Multimodal therapy before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2005; 31: 112-115.
24. Lu DSK, Yu NC, Raman SS, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1130-1137.
25. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, Davern TJ, Bass NM, Kerlan RK Jr, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005; 11: 1505-14.
26. Cillo U, Vitale A, Brolese A, Zanus G, Neri D, Valmasoni M, Bonsignore P, Grigoletto F, Burra P, Farinati F, D'Amico DF. Partial hepatectomy as first line treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2007; 95: 213-220.
27. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Intention-to-treat survival of liver transplantation in selected, aggressively treated HCC patients exceeding the Milan criteria. *Am J Transpl.* 2007; 7: 972-981.
28. Vitale A, Gringeri E, Valmasoni M, et al. HCC progression before liver transplantation: dropout or salvage liver transplantation? ESOT 2007 Young Investigator Award.

**Il trapianto di fegato per epatocarcinoma oltre i criteri di Milano.  
Razionale d'uso dello strumento del metroticket calculator.**

Vincenzo Mazzaferro

Il trapianto di fegato per epatocarcinoma (HCC) ha subito, nel corso degli ultimi anni, profonde modificazioni nei riguardi delle indicazioni e di conseguenza dei risultati attesi. Dagli insoddisfacenti risultati generali dei trapianti nei primi anni '80 si è passati ad una fase molto poco selettiva nelle indicazioni oncologiche (anni 1985-1995) ad una molto più attenta alle condizioni pre-trapianto di stadio del tumore (anni 1996-2001) grazie ai cosiddetti "criteri di Milano" che hanno portato ad ottenere sopravvivenze superiori al 75% dei pazienti trapiantati con un epatocarcinoma iniziale. Questo modello di lavoro che ha certamente influito sull'*outcome* della procedura chirurgica, selezionando i pazienti con prognosi più favorevole, subisce ora un processo di discussione da parte della comunità medica e scientifica che vorrebbe riespanderne nuovamente i limiti proposti. Gli argomenti di tale discussione sono sinteticamente riassumibili in:

- Nuovo contesto clinico ("*changed scenario*") in relazione al miglioramento delle tecnologie di imaging dell'HCC, all'affermazione di nuove linee guida (es. EASL) e di importanti co-fattori quali la considerazione di tutti i pazienti eligibili a trapianto e non solo di quelli effettivamente trapiantati ("*intention to treat*") ed il problema dei "*drop out*" dei pazienti stessi, cioè di coloro che nell'attesa del trapianto ne vengono esclusi per progressione del loro tumore o delle condizioni di cirrosi;
- Introduzione pratica di nuovi regimi di immunosoppressione potenzialmente meno rischiosi;
- Impatto etico sull'uso di una risorsa limitata quale quella degli organi disponibili per trapianto con conseguente introduzione/discussione sull'uso della donazione da vivente per i pazienti affetti da epatocarcinoma;

In tale movimentato scenario si è appena conclusa una valutazione multicentrica che ha voluto verificare l'evidente relazione tra stato di avanzamento del tumore e peggioramento della prognosi, secondo una similitudine costruita su una logica del biglietto (metroticket") acquistato per un viaggio dove più lungo è il percorso (più avanzato è il tumore) più alto è il costo (peggiore è la sopravvivenza a distanza dal trapianto).

Il Metroticket Survey ha raccolto informazioni su pazienti trapiantati al di fuori dei criteri di Milano in 31 centri trapianto in Italia e nel mondo collezionando i dati relativi a 1556 pazienti trapiantati dei quali 1112 si sono confermati affetti da tumore avanzato oltre i

criteri convenzionali. Questo amplissimo campione ha confermato che il risultato di sopravvivenza dei pazienti con tumore iniziale è del 73,3% a 5 anni, significativamente migliore del 53,6% ottenuto nei pazienti fuori dai criteri di Milano, con un tasso di recidiva (*recurrence rate*) del 4,3% contro il 26,3%.

Su tali dati che costituiscono la più grande serie al mondo di pazienti trapiantati per epatocarcinoma al di fuori dei criteri di Milano si è poi costituito un algoritmo matematico in grado di fornire al clinico la previsione di prognosi (sopravvivenza attesa a 5 anni) in base alle tre variabili patologiche fondamentali dell'HCC in ogni singolo paziente: 1) numero dei noduli di tumore; 2) dimensione del nodulo maggiore; 3) invasione vascolare. Dalla combinazione di tali variabili risultano categorie differenti di pazienti raggruppate nell'ambito della stessa prognosi con "fasce di rischio" o di sopravvivenza esplicitate su un piano cartesiano come su una carta meteorologica. L'algoritmo completo diventa quindi strumento di calcolo disponibile su un software dedicato accessibile on-line e utilizzabile nelle simulazioni su ogni singolo caso. Il sito su cui il "metroticket calculator" sarà presto disponibile in libero accesso è: [www.hcc-olt-metroticket.org](http://www.hcc-olt-metroticket.org).

La proposta quindi di ampliare i criteri di Milano segue così una formulazione oggettiva e non arbitraria, basata su un larghissimo campione e aperta a varie combinazioni e variabili. In pratica:

- il processo decisionale di trapiantare un paziente può essere spostato dal dualismo "sì/no" secondo un criterio o l'altro (es: Milano, UCSF etc...) a previsioni oggettive basate su criteri morfologici (numero di noduli, dimensioni), biologici (invasione vascolare), oggettivi e di scenario (lista d'attesa, drop out, impatto del down-staging etc.);
- l'analisi delle sopravvivenze di pazienti considerati avanzati ma comunque con sopravvivenze di circa il 70% a 5 anni dal trapianto porta alla selezione di pazienti rispondenti grossolanamente alla regola dell'"up to seven" ovvero di un risultato uguale a 7 ottenuto sommando numero e dimensioni del tumore (es. nodulo singolo di 7 cm o 5 noduli di 2 cm, 4 noduli di tre cm, 3 noduli di 4 cm e 2 noduli di 5 cm).

L'analisi postoperatoria eseguita sugli HCC raccolti per questo studio ha ovviamente il limite di una stima di prognosi costruita a posteriori. La validazione prospettica di questo strumento proposto sarà quindi necessariamente oggetto di futuri aggiornamenti e studi che tengano in considerazione le altre rilevanti informazioni sul tumore (es: grading, alfa-fetoproteina o altri markers biologici) e le concomitanti variabili di scenario differenti in ogni singolo Centro.



## **ADULT LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION. NIGUARDA EXPERIENCE.**

**Luciano De Carlis, Andrea Lauterio, Alessandro Giacomoni, Abdallah Slim, Iacopo Mangoni, Vincenzo Pirotta, Plamen Mihaylov**

**Hepato-biliary Surgery & Liver transplantation. Niguarda Hospital. Milan. Italy**

### **Introduction**

In order to face the limited supply of organs available for transplantation, the adult living donor liver transplantation (ALDLT) using right lobe grafts is an established treatment option for selected patients with end stage liver disease and hepato-cellular carcinoma (HCC).

### **Patients and Methods**

From March 2001 through December 2007 we performed 40 right lobe ALDLT (segment 5-6-7-8) and 1 paediatric transplant (segments 2 and 3). The donors were 29 males and 12 females with a median age of 36.2 years (range, 20-64 years). Multi slice computed tomography (MSCT) with vascular reconstruction was used to assess liver size and the anatomy of hepatic vessels. Biliary anatomy was investigated using only an intraoperative cholangiography in the first 5 cases. For the remaining 35 donors, the biliary tree was studied with magnetic resonance imaging (MRI) using a paramagnetic contrast agent with delayed biliary excretion. Moreover MRI was used to determine the percentage of liver steatosis. Right lobe transplantation was performed only when the graft-to-recipient weight ratio (GRWR) was above 0.8% (range, 0.81-1.12%). The recipients were 23 males and 17 females with a median age of 54.7 years (range, 27-63 years). All the recipients were on the waiting list for deceased donor liver transplantation as status UNOS 2B or 3. In 21 recipients primary indication for ALDLT was HCC within Milan criteria.

Blood group for donor and recipient was identical in all of our cases. In all cases the MHV was left with the left hemiliver in order to guarantee the best safety possible to the donor. The parenchymal transection was performed using cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA).

While undertaking surgery on the recipient we have never used a veno-venous by-pass nor temporary porto-caval shunt, and particular attention was devoted to achieve the best possible outflow. We always performed a caval slitting or cavoplasty to assure the best outflow in the anastomosis between the right hepatic vein and the inferior vena cava.

The portal and the arterial anastomosis were performed end-to-end between the right elements of the graft and the right or common vessels of the recipient. Whenever possible our first choice was to perform a direct biliary anastomosis between the right hepatic duct of the graft and the common or the right hepatic duct of the recipient.

The immune-suppression was induced *via* the administration of rabbit-anti-thymocyte globulin (RATG), cyclosporine or FK 506, azathioprine or mycophenolate mofetil (MMF) and steroids. The immunosuppressive regimen was maintained with calcineurin inhibitors alone starting 1 month after the transplant.

## **Results**

With a mean follow-up of 902 days (range, 8-2472), 36 patients out of the 40 transplanted are alive. The overall patient and graft survival is 90% and 80% respectively. Causes of death were: massive pulmonary bleeding in a Rendù-Osler syndrome, systemic aspergillosis, sepsis and cardiac arrhythmia. Four recipients underwent retransplantation with whole liver; causes of retransplantation were: arterial thrombosis in two cases, small-for-size-syndrome (SFSS) and recurrence of primary sclerosing cholangitis.

Postoperative complications in recipients were: haemorrhage in 3 cases, biliary leak from the cutting surface in 4 cases, biliary anastomotic leak in 6 cases, late biliary anastomotic stricture in 9 cases and early kinking of the choledochus in one case. Three of these patients developed two different biliary complications. None of the recipients with HCC showed tumor recurrence.

None of the donors experienced intraoperative complications. Postoperative complications in donors were: bile leak from the cutting surface in 4 cases, pleural effusion in 7 cases and pulmonary embolism in one case. Four donors developed two complications. All the donors are alive and well.

## **Discussion**

ALDLT is a challenging procedure and patients with severe liver disease are not good candidates for this kind of transplant. An expert surgical team and proper selection of both donor and recipient are topical issues.

ALDLT is an effective treatment for patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. Results are good and ALDLT should be considered the procedure of choice in selected patients.

## References

1. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, et al. Right lobe living donor liver transplantation. *Transplantation* 68:798-803,1999
2. Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation: a review. *Liver Transpl* 6:3-20,2000
3. Giacomoni A, De Carlis L, Lauterio A, et al. Right hemiliver transplant: results from living and cadaveric donors. *Transpl Proc* 37:1167,2005
4. Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Lesson learned from one hundred right lobe living donor liver transplants. *Ann Surg* 240:151-158,2004
5. Liu CL, Lo CM, Fan ST. What is the best technique for right hemiliver living donor liver transplantation? With or without the middle hepatic vein? Duct-to-duct biliary anastomosis or Roux-en-Y hepaticojejunostomy? *J Hepat* 43:17-22,2005
6. de Villa VH, Chen CL, Chen YS, et al. Right hepatic lobe living donor liver transplantation addressing the middle hepatic vein controversy. *Ann Surg* 238:27-282, 2003
7. Akoad ME, Pomposelli JJ, Pomfret EA, et al. Venous outflow reconstruction without venovenous bypass or cavoplasty in live donor adult liver transplantation (LDALT) using right lobe graft (RLG). *Am J Transpl* 4(supplemet 8):172,2004
8. De Carlis L, Giacomoni A, Sammartino C, et al. Right lobe living-related liver transplantat: experience at Niguarda Hospital. *Transpl Proc* 35, 516, 2003
9. Giacomoni A, Lauterio A, Slim AO, et al. Biliary complication after living donor liver transplantation. *Transpl Int* 19, 466, 2006
10. Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, et al. Vein reconstruction modified right liver graft for living donor liver transplantation. *Ann Surg* 237:180-185,2000

## Terapie per via arteriosa.

Fabio Farinati

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, Università di Padova

La più utilizzata delle terapie per via arteriosa nell'epatocarcinoma è sicuramente la chemioembolizzazione (TACE), anche se ovviamente non è l'unica metodica utilizzabile. Questa tecnica è stata ampiamente utilizzata fin dalla sua prima descrizione nel 1983 per il trattamento palliativo di epatocarcinomi e di metastasi da melanoma, da carcinoide e da tumori a cellule insulari, dove rimane il solo approccio in grado di ridurre la crescita tumorale nella maggior parte dei pazienti. La metodica viene utilizzata in pazienti con HCC in stadio intermedio secondo le linee guida BCLC aggiornate dall'AASLD. Viene peraltro utilizzata anche in pazienti con tumore piccolo non operabile e non aggredibile con tecniche per cutanee, oppure in neoplasie multiple in pazienti con discreta funzione epatica senza ipertensione portale. Può anche essere utilizzata prima di terapie radicali come il trapianto di fegato oppure la resezione, come trattamento neo-adiuvante.

La chemioembolizzazione (TACE, Trans-Arterous-Chemo-Embolization) consiste nell'iniezione in corso di angiografia epatica un farmaco antiblastico (doxorubicina, epirubicina, mitomicina C, cisplatino o altri) veicolato con un mezzo di contrasto oleoso (lipiodol) direttamente nell'arteria afferente più vicina alla massa neoplastica. Al termine della lipiodolizzazione con chemioterapico si procede all'occlusione del vaso utilizzando polvere di gelfoam o altre sostanze, determinando quindi l'ischemia della regione nutrita dal vaso stesso. Questa tecnica può essere effettuata solo nei pazienti in buon compenso funzionale (Child-Pugh A e B) dati i potenziali effetti collaterali sulla funzione epatica che controindicano l'esecuzione della tecnica in soggetti con stato funzionale scaduto. L'efficacia del trattamento nel determinare la necrosi e l'arresto della crescita tumorale è stata dimostrata in numerose casistiche, in studi di coorte. L'impressione clinica è che un sottogruppo di pazienti (15%-30% a seconda delle casistiche) con HCC multifocale, in buone condizioni funzionali, con poche lesioni aggredibili selettivamente, possa realmente beneficiare della chemioembolizzazione ed avere una risposta oncologica completa. Esistono in realtà pochissimi studi prospettici randomizzati, il più importante è ancora una volta quello del gruppo di Barcellona, che confermano la superiorità della metodica nei confronti della semplice terapia di supporto e due metanalisi che confermano questa superiorità. Ulteriori trial con attenta stratificazione dei pazienti in base a criteri prognostici sono sicuramente necessari per poter confermare queste metanalisi.

La metodica è usualmente mirata all'esecuzione di chemioembolizzazioni superselettive (segmentarie) che determinerebbero una necrosi più completa limitando gli effetti tossici del chemioterapico sul parenchima cirrotico non neoplastico.

La metodica trova inoltre applicazione in una serie di scenari che vedono la multidisciplinarietà alla base della scelta gestionale. Tra questi:

1. Per le lesioni di dimensioni > 3 cm suscettibili di trattamento percutaneo (alcolizzazione o termoablazione) è stata proposta l'associazione con la chemioembolizzazione, allo scopo di completare l'effetto del trattamento percutaneo sulla necrosi tumorale;
2. In fase neoadiuvante in pazienti candidati al trapianto di fegato, per ottenere un down-staging del tumore o per mantenere la malattia in fase di stazionarietà durante, l'attesa in lista, soprattutto nel caso che, come in Italia, questa superi i 6 mesi;
3. In fase adiuvante, dopo trattamento chirurgico resettivo, allo scopo di indurre una sterilizzazione di eventuali microfocoli neoplastici residui.

Le controindicazioni all'utilizzo di tale metodica sono numerose: in caso di lesione ipovascolare (nel qual caso la metodica più che controindicata risulta del tutto inefficace, se il soggetto è, come detto, in classe C di Child, se vi sono shunts artero-venosi che possano portare ad una embolizzazione a valle del fegato, ad esempio a livello polmonare, se è presente trombosi portale per cui la vascolarizzazione è sostenuta solo dal flusso arterioso, uno stopo completo a livello del quale indurrebbe una necrosi epatica massiva, se sono presenti varici esofagee di alto grado o la funzione renale è gravemente compromessa o se il volume residuo epatico funzionale è < del 40%.

I possibili effetti collaterali che vanno anche sotto il nome di sindrome post-embolizzazione sono: febbre, dolore, aumento delle transaminasi, riduzione della funzionalità epatica, leucocitosi, insufficienza renale, pancreatite. Questa sindrome post-embolizzazione è di gran lunga la più comune complicanza della TACE e, in alcuni casi, è necessario il controllo del dolore con morfina e derivati. Recenti studi sembrano indicare inoltre l'efficacia della lidocaina intraarteriosa durante la TACE per la riduzione del dolore durante e dopo la procedura. In rari casi, in particolare se la metodica non è eseguita in modo adeguato o nei casi di grosse lesioni ipovascolarizzate, si possono verificare le complicanze più gravi che sono ascessualizzazione della massa neoplastica con conseguente stato settico che può condizionare la sopravvivenza stessa del paziente, sanguinamenti varicosi, pancreatici anche severe e, raramente, rotture epatiche.

Per quanto riguarda la sopravvivenza dei pazienti trattati con tale metodica possiamo

dire che in letteratura ci sono dati discordanti. Infatti i primi trial randomizzati e controllati non avevano dimostrato effetto significativo sulla sopravvivenza dei pazienti trattati rispetto ai non trattati. Secondo altri studi più recenti questo effetto è in realtà presente e studi di metanalisi hanno dimostrato che la TACE riduce significativamente la mortalità complessiva a 2 anni se confrontata con a terapia di supporto, prolungando il tempo medio di sopravvivenza. Possiamo quindi concludere che la TACE è il trattamento terapeutico palliativo nei soggetti non operabili e si è dimostrata tecnica risolutiva in una piccola percentuale di pazienti con lesione unica (o poche lesioni) periferica da HCC, Un grosso recente studio giapponese, in cui è stata reclutata una coorte di 8150 pazienti trattati con la metodica, ha riportato una sopravvivenza a 5 anni del 26% con stadio funzionale, stadio TNM e livelli di alfafetoproteina come fattori prognostici.

E' comunque chiaro che l'efficacia della metodica è completa, con induzione di una necrosi totale, in una percentuale di casi di gran lunga subottimale. Tra le possibili cause di tale ridotta efficacia è stato anche ipotizzato che la TACE, inducendo una ischemia diffusa, sia tumorale, sia, anche se in misura inferiore, del parenchima cirrotico circostante, induca il rilascio di una quantità importante di fattori angiogenetici. Numerosi studi hanno infatti dimostrato come, in particolare in pazienti nei quali non si sia ottenuta una risposta completa, è evidente il rilascio di fattori responsabili di neoangiogenesi, quali ad esempio il VEGF, la cui attività sembra avere un impatto importante sulla stessa sopravvivenza dei pazienti.

Esistono ancora numerosi aspetti della metodica che necessitano di chiarimento definitivo da parte di studi randomizzati. Tra questi:

1. quale sia il migliore mezzo embolizzante tra i numerosi proposti, quali il gelfoam, le spugne di fibrina, i coaguli autologhi, le microsfere di amido o addirittura il cianoacrilato (glubran) utilizzato per la sclerosi delle varici gastriche ed esofagee;
2. quale sia il migliore chemioterapico in termini di efficacia, quali siano le dosi ottimali e se l'utilizzo di polichemioterapico sia correlato a migliori effetto sulla massa neoplastica.

Sono inoltre oggi disponibili i risultati di numerosi studi di coorte che dimostrano come l'utilizzo di un radio-emettitore, quali lo  $^{131}\text{I}$  o l' $^{90}\text{Y}$  si correli a buoni risultati terapeutici, sovrapponibili o forse migliori di quelli ottenibili con la metodica standard e con minori

effetti collaterali, tanto da poter essere utilizzabili, in particolare dagli autori giapponesi, anche in caso di trombosi portale.

Lo spettro dell'utilizzo della metodica si sta infine ancor più ampliando e sono apparsi i primi studi che riportano i risultati di studi sull'associazione tra TACE e trattamento con HIFU (High Intensity Focused Ultrasounds), metodica molto utilizzata in Cina ma non ancora disponibile, almeno per quanto noto, in Italia.

Riassumendo, la TACE, nelle sue varie forme, è metodica molto utilizzata nella terapia dell'epatocarcinoma, sia nella sua indicazione specifica, noduli multipli o singoli di grosse dimensioni, non operabili né trattabili per via percutanea o chirurgica, sia in scenari diversi, in fase neo-adiuvante o adiuvante. Tranne rari casi, la metodica non deve essere considerata un trattamento radicale ma palliativa del tumore e si correla ad un "debulking" o, nel caso del trapianto, ad un down-staging della malattia. A tutt'oggi non è chiaro quale sia il miglior chemioterapico o la migliore sostanza embolizzante ma si stanno aprendo delle prospettive nuove, le più promettenti delle quali, pur considerando le importanti difficoltà logistiche, sembrano essere quelle basate sull'utilizzo di radioembolizzazione. Ulteriori studi prospettici e randomizzati in questo ambito sarebbero estremamente utili a chiarire i molti aspetti ancora sub-judice della metodica.

## **BIBLIOGRAFIA RILEVANTE**

Prospective Cohort Study of Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepato-cellular Carcinoma in 8510 Patients. Takayasu K et al. GASTROENTEROLOGY 2006; 131:461

Poon RT, Lau C, Yu WC, Fan ST, Wong J. High serum levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. Oncol Rep 2004; 11(5): 1077-84.

Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35(5):1164-71.

Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Brù C, Ayuso M del C, Vilana R, Rodès J. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. Hepatology 1998; 27: 1578-83.

Camma C, Schepis F, Orlando A et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2002;224(1):47-54.

Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology 2003;37(2):429-42.

GESCHWIND JFH et al. Yttrium-90 Microspheres for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. GASTROENTEROLOGY 2004;127:S194



# TARGETS MOLECOLARI E NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE PER L'EPATOCARCINOMA

**LUIGI BOLONDI**

*Professore Ordinario di Clinica Medica*

*Alma Mater Studiorum – Università di Bologna*

*Direttore Dipartimento di Malattie dell'Apparato Digerente e Medicina Interna*

*Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna*

## *Le attuali opzioni terapeutiche per l'Epatocarcinoma*

La scelta della migliore opzione terapeutica per l'epatocarcinoma è complessa in quanto deve tener conto non solo dello stadio della malattia tumorale, ma anche della compromissione funzionale epatica derivante dalla concomitanza di cirrosi epatica e della presenza di eventuali complicanze. Le linee guida per il trattamento di questo tumore sono state sviluppate nel 2001 a cura dell'European Association for the Study of Liver Diseases (EASL) (Bruix et al, 2001) e nel 2005 a cura dell'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (Bruix and Sherman, 2005).

Le opzioni terapeutiche per l'epatocarcinoma variano a seconda dello stadio morfologico del tumore e del grado di funzionalità del parenchima epatico. La classificazione più funzionale per la scelta terapeutica è quella cosiddetta di Barcellona (o BCLC) (Llovet et al, 1999). E' innanzitutto necessario distinguere le forme apparentemente unifocali da quelle multifocali. In quest'ultimo caso è importante distinguere i casi con meno di 3 lesioni ciascuna <3 cm (stadio A della classificazione BCLC) da quelli multinodulari (Stadio B o intermedio) o con un coinvolgimento del parenchima epatico superiore al 40% e/o con infiltrazione vascolare (stadio C o avanzato della classificazione BCLC).

Nelle lesioni unifocali in buon compenso funzionale epatico (senza ipertensione portale e con bilirubinemia nella norma (stadio A della classificazione BCLC) ed in quelle (rare) che insorgono su fegato sano il trattamento di prima scelta rimane tuttora la chirurgia di resezione. Questa può essere attuata anche in caso di lesioni bifocali nello stesso segmento. Essa offre sopravvivenze a 5 anni di circa il 50% (in casistiche non controllate), peraltro gravate da una percentuale di recidive che supera il 90% ed una mortalità perioperatoria del 3-5% nei migliori centri Europei.

Per i tumori unifocali e multifocali < 3 noduli (**stadio A della classificazione BCLC**) si vanno peraltro sempre più affermando le tecniche di trattamento percutaneo loco-regionale

(alcolizzazione e termocoagulazione) (Lencioni, 2005), sia per la semplicità che per l'economicità e soprattutto l'efficacia. Esse infatti, in termini di sopravvivenza, offrono risultati analoghi a quelli della chirurgia, con una incidenza di complicanze trascurabile, potendo essere attuate anche nei pazienti nella classe funzionale Child-Pugh B e negli anziani. . Con le stesse tecniche possono essere trattati anche gli epatocarcinomi multifocali fino a 3 noduli se ciascuno di dimensioni massime < 3 cm.

In tutti i pazienti di età inferiore a 65 o (a seconda dei centri) 67 anni, con uno stadio morfologico di malattia entro i cosiddetti criteri di Milano (1 nodulo fino a 5 cm o 3 noduli inferiori a 3 cm) deve essere considerato il Trapianto di fegato, particolarmente se coesiste una insufficienza funzionale. E' importante sottolineare che, a tutt'oggi, nessuna terapia adiuvante si è dimostrata in grado di ridurre il tasso di recidive dopo terapie chirurgiche o loco-regionali percutanee.

Per il trattamento degli epatocarcinomi multifocali in **stadio B della classificazione BCLC (intermedio)** l' unica tecnica terapeutica accettata è la chemioembolizzazione intraarteriosa. Questa tecnica può essere effettuata solo nei pazienti in buon compenso funzionale (Child-Pugh A e B7-8) dati i possibili gravi effetti collaterali. L' efficacia del trattamento nel determinare la necrosi e l' arresto della crescita tumorale è stata dimostrata in numerose casistiche e recentemente due trial randomizzati controllati e una metaanalisi ne hanno confermato l'efficacia (Llovet and Bruix, 2003). Le tecniche di terapia loco-regionale, e in particolare la chemioembolizzazione, vengono inoltre utilizzate come prima opzione per il trattamento delle recidive post-chirurgiche e per il contenimento della crescita tumorale nei pazienti in lista di attesa per trapianto di fegato.

Nelle forme più avanzate (**stadio C della classificazione BCLC**) non esistevano fino ad oggi terapie chirurgiche, loco-regionali o farmacologiche che avessero dimostrato efficacia nel ridurre la progressione di malattia o nel prolungare la sopravvivenza. Per questi motivi le linee guida internazionali (EASL, AASLD) suggeriscono di indirizzare a nuove prospettive terapeutiche nell'ambito di protocolli di ricerca.

Nell'ambito delle terapie farmacologiche e delle chemioterapie antitumorali, vi sono state varie proposte terapeutiche, tra cui doxorubicina, octreotide, interferone, tamoxifene o terapia antiandrogena, ma nessuna di queste ha mostrato di aumentare la sopravvivenza. I primi studi sul tamoxifene riportavano risultati incoraggianti, ma sfortunatamente grandi RCT disegnati appropriatamente hanno inequivocabilmente mostrato risultati negativi. L'assenza di effetto è mantenuta anche somministrandone elevate dosi; si può così concludere che il tamoxifene non abbia attività in pazienti con HCC. Alcuni autori hanno suggerito che pazienti con HCC possano avere recettori per gli

androgeni mutati e che questi non possano essere bloccati dal tamoxifene, ma dal megestrolo. Lo scarso numero di pazienti sui quali questi agenti sono stati testati impedisce ogni conclusione certa.

### ***Nuovi targets molecolari e prospettive terapeutiche***

Sono attualmente in corso di sperimentazione di Fase I e Fase II numerosi nuovi prodotti diretti contro specifici target molecolari dell'epatocarcinoma e sono dotati di proprietà antiangiogenetiche e di inibizione di fattori di crescita quali EGFR o VEGFR e FGFR. Altri prodotti, come il Sorafenib e il Sunitinib hanno una azione di inibizione multikinastica ed hanno dimostrato proprietà sia antiangiogenetiche che antiproliferative in vitro e in vivo. Tra queste il Sorafenib è l'unico prodotto che abbia dimostrato efficacia nel prolungare la sopravvivenza di pazienti con epatocarcinoma avanzato in Child A in una sperimentazione di fase III (Llovet et al, ASCO, 2007).

Il Sorafenib è un inibitore delle chinasi che inibisce la proliferazione delle cellule tumorali in vitro. Il Sorafenib inibisce la crescita di un ampio spettro di tumori umani trapiantati in topi atimici, determinando anche la riduzione dell'angiogenesi tumorale. Il Sorafenib inibisce l'attività di bersagli molecolari presenti nella cellula tumorale (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, FLT-3) e nei vasi sanguigni del tumore (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-1 e PDGFR-beta).

Nel carcinoma epatocellulare (HCC) l'efficacia del Sorafenib è stata valutata in uno studio di Fase II (Abou-Alfa et al, 2006) effettuato su 137 pazienti con tumore inoperabile in classe Child-Pugh A e B. Una valutazione indipendente ha accertato che il 2,2% dei pazienti ha ottenuto una risposta parziale, il 5,8 % una risposta minore e il 33,6% dei pazienti una stabilità di malattia per almeno 16 mesi. La mediana del tempo verso la progressione ("time to progression") è stata di 4,2 mesi e la mediana della sopravvivenza globale è stata di 9,2 mesi. Le tossicità di grado  $\geq 3$  sono state la debolezza (9,5%), la diarrea (8%) e la "hand-foot skin reaction" (5,1%). Non si sono rilevate differenze farmacocinetiche tra i pazienti Child-Pugh A e B.

Sulla base di questi dati è stato condotto uno studio internazionale randomizzato controllato in doppio cieco contro placebo di Fase III (studio SHARP – Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol), i cui risultati sono stati presentati il 4 giugno 2007 al 43° Congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a Chicago (USA) Llovet et al, 2007). Lo studio è stato condotto su 602 pazienti con HCC avanzato in classe Child-Pugh A, non precedentemente trattati con terapia sistemica. Il dosaggio proposto per Sorafenib è stato di 400 mg bid. I pazienti sono stati arruolati in numerosi centri

epatologici e oncologici distribuiti nelle Americhe, in Europa, e in Australia/Nuova Zelanda. L'arruolamento è iniziato nel marzo 2005 ed è terminato nel febbraio 2007. Gli obiettivi primari dello studio erano la sopravvivenza globale e il tempo alla progressione sintomatica. Obiettivo secondario era il tempo alla progressione (time to progression – TTP) di malattia. 299 pazienti sono stati trattati con Sorafenib e 303 con placebo. Dopo la 2° interim analisi la DMC ha raccomandato la sospensione del trial nel febbraio 2007. La sopravvivenza globale è stata di 10.7 mesi per Sorafenib, contro 7.9 mesi per placebo ( $p=0.00058$ ). Il TTP è stato di 5.5 mesi per Sorafenib contro 2.8 mesi per placebo ( $p=0.000007$ ). Non si sono rilevate differenze significative tra Sorafenib e placebo per quanto riguarda gli eventi avversi. Le conclusioni dello studio sono state che Sorafenib prolunga del 48% la sopravvivenza globale e del 73 % il tempo alla progressione.

## Bibliografia

- Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Douillard JY, Lathia C, Schwartz B, Taylor I, Moscovici M, Saltz LB. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 10;24(26):4293-300..
- Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, Rigamonti A, Barbara C, Grigioni W, Mazziotti A, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology*. 1992 Jul;16(1):132-7.
- Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis.. *Gut*. 2001 Feb;48(2):251-9
- Bolondi L. Screening of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:1076-1084
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al for the EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001;35:421-43
- Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1208-36
- Chiamonte M, Stroffolini T, Lorenzoni U, Minniti F, Conti S, Floreani A, Ntakirutimana E, Vian A, Ngatchu T, Naccarato R. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: a case-control study in Italy. *J Hepatol*. 1996 Feb;24(2):129-34.
- Colombo M, De Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tomaasini M, Donato MF, Piva A, Di Carlo V, Dioguardo N. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325:729-731
- Cottone M, Virdone R, Fusco G, Orlando A, Turri M, Caltagirone M, Maringhini A, Sciarrino E, Demma I, Nicoli N, et al. Asymptomatic hepatocellular carcinoma in Child's A cirrhosis. A comparison of natural history and surgical treatment. *Gastroenterology*. 1989 Jun;96(6):1566-71. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, Costantino A, Kondili LA, Menniti-Ippolito F, Caroleo B, Costa C, Griffo G, Loiacono L, Pisani V, Foca A, Piazza M. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in southern Italy. *Hepatology*. 1997 Oct;26(4):1006-11.
- Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, Bartolozzi C. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*. 2005 Mar;234(3):961-7
- Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, Cottone M, Mazziotti A, Morabito A, Torzilli G. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol*. 1995 May;22(5):522-6.
- Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38
- Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, Bru C, Rodes J, Bruix J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*. 1999 Jan;29(1):62-7.
- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):429-42.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Raoul JL, Zeuzem S, Santoro A, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J. Sorafenib improves survival in Hepatocellular Carcinoma: results of a Phase III randomized placebo-controlled trial. ASCO, Chicago, 2007.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693-9.

## LE RICORRENZE DOPO TERAPIE POTENZIALMENTE RADICALI. LA DIAGNOSTICA

L.RUBALTELLI

Dipartimento di Scienze Medico-Diagnostiche – Università di Padova

I risultati delle terapie dell'epatocarcinoma sono condizionati dalla comparsa di ricorrenze e le tecniche di imaging (US, CT, MR) sono di fondamentale importanza nel follow-up dei pazienti trattati.

La recidiva intraepatica è generalmente caratterizzata, come la lesione primitiva, dalla ipervascolarizzazione in fase arteriosa con successivo rapido wash-out. Le tecniche più utilizzate per ottenere queste informazioni sono la CT trifasica e la MR con gadolinio. Bisogna peraltro sottolineare che pseudolesioni ipervascolari sono frequenti soprattutto nei primi mesi dopo resezione epatica, come, d'altra parte, esiste una ristretta percentuale di epatocarcinomi atipici ipovascolari.

Le tecniche di imaging hanno un ruolo altrettanto cruciale nel controllo dei pazienti sottoposti a terapie ablative per HCC: US, CT o RM con mezzo di contrasto sono di importanza determinante sia nella verifica precoce della radicalità o meno del trattamento che nel controllo a distanza. Nel periodo immediatamente successivo al trattamento può riscontrarsi lungo il margine della zona ablata un anello di moderato o intenso contrast enhancement in fase arteriosa dovuto a fenomeni infiammatori che si riducono progressivamente per scomparire nell'arco di 3-6 mesi.

Al contrario noduli che aggettano nella cavità necrotica o la presenza di distorsioni, ispessimento o irregolarità della del contorno della cavità stessa devono essere interpretati come trattamento incompleto. Le metastasi a distanza possono interessare il polmone, i linfonodi, le ossa, il cervello e altri organi; anche in queste situazioni più avanzate è fondamentale un preciso bilancio dell'estensione della malattia che potrà essere ottenuto ricorrendo alle tecniche più idonee in rapporto alla regione anatomica da esplorare o mediante tecniche "total body" (CT o PET/CT).

### KEY POINTS

- Il follow-up, stretto e costante, con tecniche di imaging ha lo scopo di diagnosticare le ricorrenze intraepatiche in una fase ancora suscettibile di ulteriori terapie.

- Conoscenza dei patterns tipici delle ricorrenza intraepatiche, degli aspetti atipici e delle possibili pseudolesioni frequenti soprattutto nei primi mesi dopo resezione chirurgica o ablazione.
- Follow-up con tecniche di imaging degli organi addominali e del torace per l'individuazione di possibile diffusione extraepatica della malattia. Ruolo delle esplorazioni "total body" mediante CT o PET/CT.

## RELAZIONE

### DIAGNOSTICA PER IMMAGINI DOPO RESEZIONE EPATICA O TRAPIANTO : RICORRENZE INTRAEPATICHE.

I risultati delle terapie dell'epatocarcinoma (HCC) sono condizionati, indipendentemente dalla strategia adottata, dalla comparsa di recidive. Le tecniche di imaging (US, CT, MR) sono di fondamentale importanza non solo nello screening , nella diagnosi e nella stadiazione dell'epatocarcinoma, ma anche nel follow-up dei pazienti trattati. Riguardo alla cadenza e alle modalità dei controlli radiologici non esiste uniformità di vedute, anche se in linea generale la letteratura concorda nella necessità di uno stretto follow-up che consenta l'identificazione della recidiva quando è ancora confinata in ambito epatico e quindi suscettibile di ulteriori trattamenti che possono influenzare favorevolmente la sopravvivenza del paziente.

Dopo resezione epatica o trapianto CT o US sono raccomandabili ad intervalli di 3-4 mesi nel primo anno e ogni 6 mesi in seguito.

Tutti i noduli identificati con US nel corso del follow-up devono essere sospettati come ricorrenza dell'epatocarcinoma, indipendentemente dalle caratteristiche ecostrutturali; l'esame ecografico di base deve essere completato con lo studio Doppler e la presenza di vascolarizzazione arteriosa intra o perinodulare rafforza il sospetto, soprattutto se il Doppler pulsato dimostra flussi con alte velocità di picco o evidenti turbolenze.

La caratterizzazione dei nodi identificati deve essere effettuata mediante studi dinamici con mezzo di contrasto che analizzano il comportamento del nodo in fase arteriosa, portale e tardiva.

La recidiva intraepatica è generalmente caratterizzata , come la lesione primitiva, dalla ipervascolarizzazione in fase arteriosa con successivo rapido wash-out. Le tecnica più utilizzate per ottenere queste informazioni sono la CT trifasica e la MR con gadolinio. Anche l'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) può dare un utile contributo soprattutto nella caratterizzazione di nodi già identificati all'ecografia di base, mentre è meno efficace

nella detezione delle lesioni per la scarsa panoramicità che non consente una contemporanea visualizzazione di tutto il parenchima nel corso della fase arteriosa.

Nei casi dubbi la MR può dare informazioni aggiuntive se utilizzata dopo iniezione di mezzi di contrasto specifici per il sistema reticolo endoteliale (SPIO – Superparamagnetic Iron Oxides)) che abbassano l'intensità del segnale nel parenchima epatico aumentando di conseguenza la cospicuità delle focalità neoplastiche che non captano queste particelle. Il maggiore problema diagnostico in corso di follow-up di pazienti trattati è costituito dalla possibile presenza di pseudolesioni e di nodi benigni, la cui natura è spesso di non facile accertamento.

E' importante sapere che, dopo interventi di resezione epatica, è particolarmente frequente il riscontro di aree con evidente enhancement in fase arteriosa; tali aree sono il risultato del trauma operatorio subito dal parenchima epatico e attribuibili ad aree di edema o di tessuto di granulazione e tendono a risolversi in un periodo compreso tra 3 e 5 mesi dall'intervento (Goshima S et Al. 2004).

Più in generale il riscontro di focalità ipervascolarizzate in fase arteriosa, ma isovascolari rispetto al parenchima in fase portale e tardiva costituisce un problema diagnostico frequente anche a lunga distanza dall'intervento chirurgico. La letteratura, a questo proposito, riporta una elevata percentuale (87% Jeong YY et Al.2002 , 93% Holland A E et Al. 2005) di lesioni non neoplastiche che vanno comunque sottoposte ad una stretta sorveglianza : in molti casi queste pseudolesioni scompaiono o si riducono di dimensioni , mentre l'aumento di dimensioni costituisce un segno pressoché certo di malignità. Se il dubbio all'imaging si accompagna ad altri elementi clinico-laboratoristici di sospetto può essere opportuno ricorrere direttamente alla biopsia se le dimensioni e la sede del nodo lo consentono.

L'origine di queste pseudolesioni non è del tutto accertata, ma sono verosimilmente attribuibili ad aree subcliniche di infiammazione, a shunt artero-portali o ad altre anomalie vascolari.

Analogo comportamento deve essere adottato in caso di riscontro , durante il follow-up, di nodi ipovascolari poiché, seppur raramente, possono essere l'espressione di epatocarcinomi atipici.

In conclusione qualsiasi nodo si riscontri nei pazienti trattati deve essere attentamente valutato, tenendo conto che, oltre agli aspetti tipici per HCC, esistono HCCs con presentazioni atipiche e pseudolesioni che sono particolarmente frequenti nei mesi che seguono interventi di resezione epatica.



## DIAGNOSTICA PER IMMAGINI DOPO TERAPIE ABLATIVE : RICORRENZE INTAEPATICHE.

Le tecniche di imaging hanno un ruolo altrettanto cruciale nel controllo dei pazienti sottoposti a terapie ablative per HCC : US, CT O RM con mezzo di contrasto sono di importanza determinante sia nella verifica precoce della radicalità o meno del trattamento che nel controllo a distanza.

Benché la resezione epatica e il trapianto di fegato siano le prime scelte terapeutiche per la cura dell'HCC, esistono importanti limitazioni a queste scelte : da un lato l'insufficiente numero di organi da donatore, dall'altro l'impossibilità di affrontare l'intervento di resezione in una parte dei pazienti cirrotici. Le terapie ablative possono essere utilizzate in questi casi e nel trattamento delle ricorrenze in pazienti già sottoposti a terapie chirurgiche radicali.

La verifica dell'efficacia dell'ablazione necessita di uno stretto follow-up con controlli 4 settimane dopo il trattamento e successivamente ogni 2-3 mesi per il primo anno e ogni 3-4 mesi successivamente.

Dopo una settimana dal trattamento la cavità necrotica non dimostra contrast enhancement in tutte le fasi dell'esame dinamico con mezzo di contrasto. E' importante accertare che l'area ablata comprenda un margine di parenchima circostante la lesione di almeno 5 mm di spessore, essendo questo il fattore più importante per una efficace risultato a distanza del trattamento (Nakazawa T et Al.2007).

Nel periodo immediatamente successivo al trattamento può riscontrarsi lungo il margine della zona ablata un anello di moderato o intenso contrast enhancement in fase arteriosa dovuto a fenomeni infiammatori che si riducono progressivamente per scomparire nell'arco di 3-6 mesi.

Al contrario noduli che aggettano nella cavità necrotica o la presenza di distorsioni , ispessimento o irregolarità della del contorno della cavità stessa devono essere interpretati come trattamento incompleto.

Nel follow-up successivo si assisterà a una considerevole riduzione di dimensioni dell'area necrotica e andrà naturalmente verificata l'assenza di aree di enhancement in fase arteriosa in prossimità della zona trattata o lungo i suoi contorni come pure nel restante parenchima epatico.

## RICORRENZE EXTRAEPATICHE : DIAGNOSTICA PER IMMAGINI.

Il controllo dei pazienti trattati deve prevedere anche l'esecuzione del radiogramma del torace almeno ogni 6 mesi e in presenza di indicazioni clinico-laboratoristiche lo studio "total body" mediante TC spirale.

La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET), tecnica di medicina nucleare che si basa sulla valutazione del metabolismo glucidico dopo somministrazione endovenosa di un analogo non fisiologico del glucosio (18F-FGluoro-2-Desossi-D-glucosio) è ampiamente utilizzata in campo oncologico, ma scarsamente usata nella diagnosi di epatocarcinoma per la scarsa accuratezza nell'individuazione degli HCCs ben differenziati. Nel caso di sospetta diffusione extraepatica questa tecnica può invece dare utili informazioni anche perché questa evenienza è più frequente nei pazienti con HCC scarsamente differenziato nel quale l'alterazione del metabolismo glucidico e l'ipercaptazione alla PET sono pressoché costanti.

Le metastasi a distanza interessano più frequentemente il polmone, i linfonodi sia loco-regionali che a distanza, le ghiandole surrenali, le ossa e il cervello.

La ricorrenza extraepatica rappresenta naturalmente lo stadio avanzato della malattia e in rapporto all'estensione e al numero delle localizzazioni e alla condizione clinica del paziente si potrà ricorrere a protocolli di chemioterapia, a trattamenti palliativi o astenersi da ogni trattamento. Solo raramente, in presenza di una singola localizzazione metastatica, si potrà ricorrere all'asportazione chirurgica o a protocolli radioterapici.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bhattacharjya S, Bhattacharjya T, Quaglia A, Dhillon AP, Burroughs AK, Patch DW, Tibballs JM, Watkinson AF, Rolles K, Davidson BR.  
Liver Transplantation in Cirrhotic Patients with Small Hepatocellular Carcinoma: An Analysis of Pre-Operative Imaging, Explant Histology and Prognostic Histologic Indicators.  
*Digestive Surgery* (2004) 21:152-160.
2. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, Venturi AM, Piscaglia F.  
Characterization of Small Nodules in Cirrhosis by Assessment of Vascularity: The Problem of Hypovascular Hepatocellular Carcinoma.  
*Hepatology* (2005) 42:27-34.
3. Braga L, Guller U, Semelka C.  
Pre-, Peri-, and Posttreatment Imaging of Liver Lesions.  
*Radiologic Clinics of North America* (2005) 43:915-927.
4. Cherqui D, Laurent A, Tayar C, Chang S, Van Nhieu JT, Loriau J, Karoui M, Duvoux C, Dhumeaux D, Fagniez PL.  
Laparoscopic Liver Resection for Peripheral Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Liver Disease - Midterm Results and Perspectives.  
*Annals of Surgery* (2006) 243:499-506.
5. Clark HP, Carson WF, Kavanagh PV, Ho CPH, Shen P, Zagoria RF.  
Staging and Current Treatment of Hepatocellular Carcinoma.  
*RadioGraphics* (2005) 25:S3-S23.
6. Ferris JV, Baron RL, Marsh JW Jr, Oliver III JH, Carr BI, Dodd III GD.  
Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Spectrum of CT Findings and Recurrence Patterns.  
*Radiology* (1996) 198:233-238.
7. Goshima S, Kanematsu M, Matsuo M, Kondo H, Yokoyama R, Hoshi H, Moriyama N.  
Early-Enhancing Nonneoplastic Lesions on Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Liver Following Partial Hepatectomy.  
*Journal of Magnetic Resonance Imaging* (2004) 20:66-74.
8. Holland AE, Hecht EM, Hahn WY, Kim DC, Badd JS, Lee VS, West AB, Krinsky GA.  
Importance of Small (<20-mm) Enhancing Lesions Seen Only During the Hepatic Arterial Phase at MR Imaging of the Cirrhotic Liver: Evaluation and Comparison with Whole Explanted Liver.  
*Radiology* (2005) 237:938-944.
9. Jang HJ, Kim TK, Burns PN, Wilson SR.  
Enhancement Patterns of Hepatocellular Carcinoma at Contrast-Enhanced US: Comparison with Histologic Differentiation.  
*Radiology* (2007) 244:898-906.
10. Jeong YY, Mitchell DG, Kamishima T.  
Small (<20 mm) Enhancing Hepatic Nodules Seen on Arterial Phase MR Imaging of the Cirrhotic Liver: Clinical Implications.  
*AJR – American Journal of Roentgenology* (2002) 178:1327-1334.
11. Kim YS, Lim HK, Rhim H, Lee WJ, Joh JW, Park CK.  
Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Patterns and Prognostic Factor based on Clinical and Radiologic features.  
*AJR – American Journal of Roentgenology* (2007) 189:352-358.
12. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, Sarli D, Schiavo M, Garbagnati F, Marchianò A, Spreafico C, Camerini T, Mariani L, Miceli R, Andreola S.

- Radiofrequency Ablation of Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients Awaiting Liver Transplantation - A Prospective Study.  
*Annals of Surgery* (2004) 240:900-909.
13. Nakazawa T, Kokubu S, Shibuya A, Ono K, Watanabe M, Hidaka H, Tsuchihashi T, Saigenji K.  
Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Correlation Between Local Tumor Progression After Ablation and Ablative Margin.  
*AJR – America Journal of Roentgenology* (2007) 188:480-488:
14. Schindera ST, Nelson RC, DeLong DM, Clary B.  
Intrahepatic Tumor Recurrence After Partial Hepatectomy: Value of Percutaneous Radiofrequency Ablation.  
*Journal of Vascular and Interventional Radiology* (2006) 17:1631-1637.
15. Schreiberman IR, Bejarano P, Martinez EJ, Regev A.  
Very Late Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Case Report and Literature Review.  
*Transplantation Proceedings* (2006) 38:3140-3143.
16. Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, Langer B, Grant DR, Greig PD, Gallinger S.  
Recurrence After Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: Risk Factors, Treatment, and Outcomes.  
*Surgery* (2007) 141:330-339.
17. Sun L, Guan YS, Pan WM, Chen GB, Luo ZM, Wu H.  
Positron Emission Tomography/Computer Tomography in Guidance of Extrahepatic Hepatocellular carcinoma Metastasis Management.  
*World Journal of Gastroenterology* (2007) 13:5413-5415.
18. Sutherland LM, Williams JAR, Padbury RTA, Gotley DC, Stokes B, Maddern GJ.  
Radiofrequency Ablation of Liver Tumors – A Systematic Review.  
*Archives of Surgery* (2006) 141:181-190.
19. Vitale A, Brolese A, Zanusi G, Bassanello M, Montin U, Gringeri E, D'Amico F, Ciarleglio FA, Carraro A, Capuzzo G, Bridda A, D'Amico DF, Cillo U.  
Multimodal Therapy Before Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma.  
*Hepatology Research* (2005) 31:112-115.
20. Woodall CE, Scoggins CR, Loehle J, Ravindra KV, McMasters KM, Martin RCG.  
Hepatic Imaging Characteristics Predict Overall Survival in Hepatocellular Carcinoma.  
*Annals of Surgical Oncology* (2007) 14:2824-2830.
21. Zhang YJ, Liang HH, Chen MS, Guo RP, Li JQ, Zheng Y, Zhang YQ, Lau WY.  
Hepatocellular Carcinoma Treated with Radiofrequency Ablation with or without Ethanol Injection: A Prospective Randomized Trial.  
*Radiology* (2007) 244:599-607.

## Le ricorrenze dopo terapie potenzialmente radicali.

### Pattern di ricorrenza: meta- o neo-oncogenesi

Massimo Di Maio

U.O. Oncologia Medica

P.O. "N. Giannettasio", Rossano (CS)

#### Key-points

- Le recidive intraepatiche di epatocarcinoma dopo un trattamento loco-regionale potenzialmente radicale possono essere distinte in **recidive locali**, e **recidive intraepatiche a distanza**.
- La recidiva di malattia nel fegato residuo dopo resezione chirurgica, come la recidiva intraepatica in una sede distinta dalla sede iniziale dopo trattamento ablativo percutaneo, definita recidiva intraepatica a distanza, può essere dovuta a **metastatizzazione intraepatica** della neoplasia precedentemente trattata, oppure essere espressione di una **malattia multicentrica**.
- La possibilità di differenziare una metastasi intraepatica da un secondo tumore espressione di malattia multicentrica rivestirebbe un importante significato prognostico: **la malattia multicentrica è associata ad una migliore sopravvivenza globale rispetto ai casi di metastasi intraepatiche**.
- Almeno su un piano teorico, la possibilità di differenziare una metastasi da un secondo tumore potrebbe avere importanti ripercussioni anche sul piano terapeutico.
- I tentativi di differenziare le metastasi intraepatiche dalla malattia multicentrica sulla base di criteri clinico-patologici sono interessanti, ma lontani dall'essere accurati. Interessanti tentativi di caratterizzazione clonale sono stati fatti basandosi sul confronto delle caratteristiche molecolari del nodulo primitivo e della recidiva.

## Introduzione

Le recidive intraepatiche di epatocarcinoma dopo un trattamento loco-regionale potenzialmente radicale possono essere distinte in **recidive locali**, e **recidive intraepatiche a distanza**. Dopo un trattamento ablativo percutaneo (come alcoolizzazione o radiofrequenza), si può avere ricrescita di cellule tumorali nella medesima sede di malattia, e in questo caso la recidiva (cosiddetta "locale") è interpretabile come conseguenza dell'incompleta necrosi ottenuta con il trattamento. La recidiva di malattia nel fegato residuo dopo resezione chirurgica, come la recidiva intraepatica in una sede distinta dalla sede iniziale dopo trattamento ablativo percutaneo, definita recidiva intraepatica a distanza, pone invece più problemi di interpretazione, in quanto può essere dovuta a **metastatizzazione intraepatica** della neoplasia precedentemente trattata, oppure essere espressione di una **malattia multicentrica**. Il concetto della "cancerogenesi di area" ("field cancerization") riferito alla situazione in cui più tumori insorgono nel medesimo organo o apparato, esposto ai medesimi agenti mutageni, veniva introdotto nel 1953 da Slaughter e collaboratori [1], a proposito dell'epitelio orale, ma ben si applica anche alla carcinogenesi epatica, che spesso si verifica nel contesto di un'epatopatia cronica.

## Metastasi intraepatiche o malattia multicentrica? Caratteristiche clinico-patologiche e prognosi

La possibilità di differenziare una metastasi intraepatica da un secondo tumore espressione di malattia multicentrica rivestirebbe un importante significato prognostico [2-5].

Dal punto di vista anatomo-patologico, quando una recidiva ha un aspetto ben differenziato, si tende ad interpretarla come malattia multicentrica, dal momento che gli epatocarcinomi ben differenziati sviluppano metastasi meno frequentemente. Al contrario, quando le recidive sono scarsamente differenziate o comunque meno differenziate rispetto al tumore primitivo, si tende ad interpretarle come metastasi intraepatiche [6]. Anche se queste considerazioni sono lontane dal rappresentare una regola, le più importanti casistiche che hanno tentato di differenziare le metastasi intraepatiche dalla malattia multicentrica hanno comunque basato tale tentativo di classificazione su criteri essenzialmente morfologici [3,5].

Nel 1997, Kumada e collaboratori pubblicavano su *Hepatology* i risultati di uno studio retrospettivo condotto su 112 pazienti con HCC in stadio iniziale, trattati presso l'Ospedale Municipale di Ogaki, in Giappone, con chirurgia o alcoolizzazione percutanea [3]. Gli autori descrivono in tale casistica di pazienti l'incidenza di recidiva intraepatica a distanza, che con un follow-up medio di circa 31 mesi si verificava in 57 pazienti. Kumada e collaboratori classificavano le recidive intraepatiche in metastasi intraepatiche (*intrahepatic metastasis, IM*) e malattia multicentrica (*multicentric occurrence, MO*) sulla base dei seguenti criteri, essenzialmente morfologici. Nel caso di recidiva intraepatica moderatamente o scarsamente differenziata, con il medesimo o inferiore grado di differenziazione rispetto al nodulo primitivo, gli autori consideravano tale recidiva una metastasi intraepatica. Nel caso invece di recidiva ben differenziata in un segmento diverso dal tumore primitivo, anche se moderatamente o scarsamente differenziato, oppure in caso di tumore primitivo e recidiva entrambi ben differenziati, in presenza di aree di iperplasia adenomatosa alla periferia della recidiva, gli autori consideravano la recidiva espressione di malattia multicentrica. Tali criteri per la definizione di malattia multicentrica, evidentemente convenzionali, si basavano sull'assunto che un piccolo epatocarcinoma ben differenziato non dà metastasi, e sul riscontro che la carcinogenesi epatica avviene in aree di iperplasia adenomatosa. Sulla base di queste definizioni, le 57 recidive intraepatiche a distanza venivano divise in 29 metastasi intraepatiche (50.9%) e in 28 casi di malattia multicentrica (49.1%). Tra le caratteristiche clinico-patologiche basali analizzate, gli autori segnalavano che l'infezione da HBV, un più grande diametro del nodulo primitivo e uno scarso grado di differenziazione del nodulo primitivo risultavano significativamente associati ad una maggiore probabilità che la successiva recidiva intraepatica a distanza fosse una metastasi, mentre un più alto valore di bilirubina risultava significativamente associato ad una maggiore probabilità che la recidiva intraepatica fosse una malattia multicentrica. Analizzando poi le caratteristiche predittive di rischio di sviluppare metastasi intraepatiche, emergeva che l'unica caratteristica significativa sia all'analisi univariata che multivariata era il grado di differenziazione cellulare, con i tumori ben differenziati a rischio significativamente minore rispetto agli altri. Per quanto riguarda invece il rischio di sviluppare malattia multicentrica, all'analisi multivariata risultavano significativamente associati a tale rischio l'infezione da HCV e un valore elevato di alfa-fetoproteina (AFP), e solo quest'ultima variabile conservava la significatività all'analisi multivariata. Analizzando infine il significato prognostico di un tipo di recidiva intraepatica rispetto all'altro, in un modello che considerava tra i fattori prognostici l'età, il sesso, il tipo di virus, la classe di Child, il valore di AFP e il tipo di recidiva

(metastasi intraepatica vs malattia multicentrica), quest'ultimo era l'unico fattore significativo all'analisi multivariata, con una sopravvivenza significativamente inferiore per i casi di metastasi intraepatica.

Nel 2001, Shimada e collaboratori hanno pubblicato i risultati di un'analisi condotta su 118 pazienti, affetti da epatocarcinoma multinodulare, con l'obiettivo di confrontare le caratteristiche dei casi di metastasi intraepatica e dei casi di malattia multicentrica [5]. Ai fini di tale confronto, gli autori applicavano i criteri della "Classification of Primary Liver Cancer" [7]. In particolare, venivano classificato come metastasi intraepatica:

1. noduli chiaramente sviluppatasi da trombi venosi portalì
2. noduli sviluppatasi vicino a un tumore più grande con multipli noduli satellite
3. un nodulo solitario sviluppatosi vicino al tumore principale, istologicamente simile o meno differenziato rispetto al tumore principale.

I noduli multipli che non rispettavano i suddetti criteri venivano considerati come malattia multicentrica. Sulla base di tali criteri, gli autori identificavano 80 pazienti con metastasi intraepatica e 38 pazienti con malattia multicentrica. L'analisi delle caratteristiche clinico-patologiche dei casi dimostrava, per quanto riguarda le caratteristiche del paziente, che la malattia multicentrica si associa, rispetto alla metastasi intraepatica, ad una maggiore frequenza di varici esofagee, di piastrinopenia, di positività per infezione da HCV e di epatopatia attiva. Per quanto riguarda le caratteristiche del tumore, la metastasi intraepatica risultava associata, rispetto alla malattia multicentrica, a maggiori dimensioni del tumore principale, a più scarsa differenziazione cellulare e a infiltrazione di cellule tumorali nei rami portalì. L'analisi multivariata identificava, come fattori indipendenti discriminanti tra metastasi intraepatiche e malattia multicentrica, 4 variabili: l'infezione da HCV, la piastrinopenia, le dimensioni del tumore principale e il grado di differenziazione. Sulla scorta di tali risultati, gli autori proponevano anche un punteggio (definito "Multicentric occurrence score") così calcolato:

$$0.20 * (\text{positività HCV}) + 0.19 * (\text{piastrine} < 100000/\text{mmc}) \\ - 0.03 * (\text{dimensioni del tumore}) - 0.15 * (\text{grading}) + 0.63$$

Scegliendo 0.4 come valore soglia per differenziare metastasi intraepatiche (valori inferiori) da malattia multicentrica (valori superiori), tale equazione consentiva, nella casistica in questione, una sensibilità dell'84% e una specificità del 70% nell'identificare la malattia multicentrica. Anche in questa casistica, per quanto riguarda la prognosi dei pazienti, la malattia multicentrica era associata ad una migliore sopravvivenza globale rispetto ai casi di metastasi intraepatiche.



## Metastasi intraepatiche o malattia multicentrica? Altri tentativi di classificazione

I tentativi di differenziare le metastasi intraepatiche dalla malattia multicentrica sulla base di criteri clinico-patologici sono sicuramente interessanti, ma sono lontani dall'essere del tutto accurati, e, come vedremo, sono in molti casi discordanti rispetto all'analisi molecolare. Altrettanto difficile è la possibilità di differenziare una reale recidiva di malattia da una malattia multicentrica confrontando le caratteristiche radiologiche dei noduli [8].

Interessanti tentativi di caratterizzazione clonale sono stati fatti basandosi sul confronto delle caratteristiche molecolari del nodulo primitivo e della recidiva. Le varie tecniche impiegate si basano sull'origine clonale dei tumori, e quindi sulla considerazione che nel caso in cui le cellule della recidiva siano metastasi, presenteranno le medesime caratteristiche molecolari delle cellule del tumore primitivo, mentre il profilo molecolare sarà differente nel caso in cui si tratti di malattia multicentrica. Se ad esempio il tumore insorge in un'epatopatia HBV-correlata, è possibile confrontare il pattern di integrazione dell'HBV-DNA nel genoma della cellula per capire se si tratta di noduli dall'origine monoclonale o multicentrica [9,10]. Quando autori giapponesi hanno impiegato tale metodo per differenziare le metastasi intraepatiche dalla malattia multicentrica in 8 casi di recidiva intraepatica a distanza [10], la loro analisi ha sottolineato la scarsa accuratezza dello studio basato sulle sole caratteristiche morfologiche delle cellule neoplastiche. In particolare, 3 casi (1 recidiva metacrona e 2 noduli multipli sincroni) con aspetto moderatamente differenziato, che erano state considerate metastasi secondo lo studio morfologico, erano in realtà, sulla base del pattern di integrazione virale, espressione di malattia multicentrica. Al contrario, un caso di recidiva con aspetto ben differenziato risultava essere in realtà, in base allo studio molecolare, una metastasi intraepatica.

Altri interessanti studi per la valutazione della clonalità sono stati condotti analizzando l'inattivazione selettiva del cromosoma X [11], oppure il pattern di mutazione di *p53* [12], oppure il pattern di aberrazioni cromosomiche [13] o di instabilità dei microsatelliti / perdita di eterozigotà [14,15], oppure ancora l'analisi mutazionale del DNA mitocondriale [16]. Un'elevata frequenza di mutazioni di tipo *missense* e *frameshift* nel DNA mitocondriale è stata infatti descritta in diversi tipi di neoplasie umane, e la presenza di mutazioni nel DNA dei mitocondri rappresenta un interessante strumento per valutare la mono- o poli-clonalità di noduli multipli di epatocarcinoma [16].

Ciascuna di queste tecniche presenta, oltre alle ovvie limitazioni legate alla laboriosità della metodica, l'intrinseco limite legato al fatto che può essere applicata solo ad un sottogruppo di pazienti: l'analisi del pattern di integrazione dell'HBV, ad esempio, è limitata ai casi di epatocarcinoma insorto su epatopatia HBV-correlata, allo stesso modo in cui la tecnica basata sull'inattivazione selettiva del cromosoma X è applicabile solo alle pazienti di sesso femminile, e ciascuno degli altri tipi di analisi è limitato ai casi positivi per la presenza della mutazione o dell'alterazione genetica studiata.

### **Implicazioni terapeutiche**

Dal momento che è difficile distinguere la metastasi intraepatica dalla malattia multicentrica basandosi su caratteristiche cliniche o morfologiche, ad oggi il trattamento delle recidive intraepatiche prescinde nei fatti da tale distinzione e si basa, come per il trattamento iniziale, sul numero e la sede dei noduli, sulla funzionalità epatica e sulle caratteristiche del paziente.

Almeno su un piano teorico la possibilità di differenziare una metastasi da un secondo tumore potrebbe avere importanti ripercussioni, oltre che sul piano prognostico, anche sul piano terapeutico, in quanto un nodulo di nuova insorgenza, se espressione di malattia multicentrica, può essere efficacemente trattato con trattamento potenzialmente radicale, mentre minore potrebbe essere l'efficacia di tali trattamenti se la malattia è invece metastasi di un tumore precedentemente asportato. Una malattia metastatica potrebbe probabilmente essere candidata non tanto o non solo al trattamento locoregionale con finalità curativa, ma ricevere in alternativa (o in aggiunta) una terapia per una malattia in stadio più avanzato.

Queste considerazioni al momento sono però lontane dall'essere basate su chiare evidenze e linee-guida, ma rappresentano comunque lo spunto per future prospettive di ricerca, giustificando quindi i tentativi di riuscire a meglio caratterizzare le recidive intraepatiche, differenziando la meta- dalla neo-oncogenesi.

## Bibliografia

1. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origins. *Cancer* 1953; 5:963-968.
2. Okusaka T, Okada S, Nose H, et al. The prognosis of patients with hepatocellular carcinoma of multicentric origin. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 919-925.
3. Kumada T, Nakano S, Takeda I, et al. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 25: 87-92.
4. Sugimoto R, Okuda K, Tanaka M, et al. Metachronous multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment. Clinicopathological comparison with recurrence due to metastasis. *Oncol Rep* 1999; 6: 1303-1308.
5. Shimada M, Hamatsu T, Yamashita Y, et al. Characteristics of multicentric hepatocellular carcinomas : comparison with intrahepatic metastasis. *World J Surg* 2001; 25: 991-995.
6. Nakashima O, Masamichi K. Recurrence of hepatocellular carcinoma: multicentric occurrence or intrahepatic metastasis? A viewpoint in terms of pathology. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 404-409.
7. Liver Cancer Study Group of Japan: Classification of Primary Liver Cancer, 1st English edition, Tokyo, Kanehara, 1997, p. 38
8. Tajima T, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Detecting postsurgical recurrent hepatocellular carcinoma with multiphasic helical computed tomography: intrahepatic metastasis or multicentric occurrence? *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 42-50.
9. Hsu HC, Chiou TZ, Chen JY, et al. Clonality and clonal evolution of hepatocellular carcinoma with multiple nodules. *Hepatology* 1991; 13: 923-928.
10. Yamamoto T, Kajino K, Kudo M, et al. Determination of the clonal origin of multiple human hepatocellular carcinomas by cloning and polimerase chain reaction of the integrated hepatitis B virus DNA. *Hepatology* 1999; 29: 1446-1452.
11. Ochiai T, Urata Y, Yamano T, et al. Clonal expansion in evolution of chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma as seen at an X-chromosome locus. *Hepatology* 2000; 31: 615- 621.
12. Oda T, Tuda H, Scarpa A, et al. Mutation pattern of the *p53* gene as a diagnostic marker for multiple hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1992; 52: 3674-3678.
13. Chen YJ, Yeh SH, Chen JT, et al. Chromosomal changes and clonality relationship between primary and recurrent hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2000; 119: 431-440.
14. Tsuda H, Oda T, Sakamoto M, et al. Different pattern of chromosomal allele loss in multiple hepatocellular carcinomas as evidence of their multifocal origin. *Cancer Res* 1992; 52: 1504-1509.

15. Lin YW, Lee HS, Chen CH, et al. Clonality analysis of multiple hepatocellular carcinomas by loss of heterozygosity pattern determined by chromosomes 16q and 13q. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 536-546.
16. Nomoto S, Yamashita K, Koshikawa K, et al. Mitochondrial D-Loop mutations as clonal markers in multicentric hepatocellular carcinoma and plasma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 481-487.

**Le ricorrenze dopo terapie potenzialmente radicali:  
riclassificazione prognostica del paziente con ricorrenza**

Bruno Daniele  
U.O.C. Oncologia Medica  
A.O. G. Rummo  
Benevento

**SISTEMI DI STADIAZIONE E SISTEMI PROGNOSTICI DELLE NEOPLASIE**

A differenza dei sistemi di stadiazione, che si basano sulla estensione della malattia (il più diffuso è il TNM), i sistemi prognostici delle neoplasie prendono in considerazione tutte le variabili che influenzano la sopravvivenza dei pazienti e comprendono anche, ma non solo, l'estensione del cancro. Le altre variabili possono includere le caratteristiche dei pazienti (sesso, età, razza), la valutazione dello stato generale di salute e il performance status, le malattie concomitanti e le caratteristiche biologiche della neoplasia (istologia, grado di differenziazione, marcatori molecolari).

L'obiettivo principale di un sistema prognostico è quello di fornire una stima ragionevole dell'attesa di vita e, anche se la decisione terapeutica non è una diretta conseguenza di una valutazione prognostica, la conoscenza della prognosi può avere conseguenze sulla decisione terapeutica, particolarmente in presenza di un'analisi costi benefici.

Nel caso dell'epatocarcinoma, la valutazione prognostica è assolutamente necessaria perché l'outcome del paziente dipende per una parte importante da fattori diversi dall'estensione della neoplasia, ovvero dall'epatopatia concomitante.

Nel corso dell'ultimo decennio sono stati proposti numerosi sistemi prognostici per l'epatocarcinoma e gli elementi comuni a molti di essi sono la funzione epatica, l'estensione del cancro e l'invasione vascolare (Tabella 1).

**VALUTAZIONE PROGNOSTICA DELLA RECIDIVA**

In tutte le casistiche pubblicate che hanno preso in considerazione le recidive dopo trattamento potenzialmente radicale (trapianto, resezione epatica, trattamento ablativo per cutaneo) è stato confermato il valore prognostico della funzione epatica, dell'estensione della recidiva e dell'invasione vascolare. In tutti i casi è emersa l'importanza di un elemento che non può essere valutato nel corso della prima diagnosi di epatocarcinoma, ovvero la sopravvivenza libera da malattia: quanto più lungo è

l'intervallo che intercorre tra la prima diagnosi di epatocarcinoma e il suo trattamento e la diagnosi di recidiva, tanto migliore sarà la prognosi. L'importanza prognostica di questo dato è nota ed accertata nella maggior parte dei tumori solidi, probabilmente riflette sia una prima diagnosi in stadio più avanzato sia una maggiore aggressività biologica della neoplasia e di esso si tiene conto nella decisione terapeutica.

Alcuni altri fattori assumono importanza prognostica solo in alcune casistiche. In particolare, in pazienti trattati con alcolizzazione, la recidiva locale, intesa come recidiva all'interno della lesione trattata o in contatto con essa, ha un valore prognostico sfavorevole, al contrario della recidiva a distanza, mentre nei pazienti trapiantati, le metastasi ossee (ma non le metastasi in altre sedi) hanno un significato prognostico sfavorevole. In fine, in molti studi la possibilità di un ritrattamento si associa a una prognosi migliore. Tuttavia, il disegno metodologico di questi studi non consente di stabilire in modo inequivocabile che il beneficio sulla sopravvivenza del ritrattamento sia effettivamente dovuto al ritrattamento stesso e non piuttosto al fatto che i pazienti ritrattati sono quelli con una prognosi migliore (buona funzionalità epatica, ridotta massa tumorale, assenza di invasione vascolare, sopravvivenza libera da malattia più lunga)

## **CONCLUSIONI**

La rivalutazione prognostica della recidiva dopo trattamento potenzialmente radicale va fatta utilizzando un sistema che comprenda la valutazione della funzionalità epatica, l'estensione epatica della malattia e l'invasione vascolare. La sopravvivenza libera da malattia è certamente importante ed essa dovrebbe essere incorporata nei sistemi prognostici dell'epatocarcinoma, impiegando una metodologia appropriata.

## **BIBLIOGRAFIA**

Arimura E et al. Local recurrence is an important prognostic factor of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11:5601-5606

Daniele B, Perrone F. Staging for liver cancer. *Clin Liver Dis* 2005; 9:213-223.

Minagawa M et al. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238:703-710

Portolani N et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma. Prognostic and Therapeutic Implications. *Ann Surg* 2006; 243:229-235.

Roayaie S et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl* 2004; 10:534-540

Shah SA et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment and outcomes. *Surgery* 2007; 141:330-339

Shimada K et al. Analysis of prognostic factors affecting survival after initial recurrence and treatment efficacy for recurrence in patients undergoing potentially curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2337-2347

Poon RTP et al. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89:500-507

Tabella 1.

Fattori compresi negli score prognostici dell'epatocarcinoma

<i>Score prognostico</i>	<i>Funzione epatica</i>	<i>Estensione tumorale</i>	<i>Invasione vascolare</i>	<i>Altro</i>
AJCC sTNM		Numero e dimensione dei noduli	Ostruzione portale Invasione microvascolare	Grado di fibrosi epatica
BCLC	Child-Pugh Bilirubina Pressione portale	Numero e dimensione dei noduli		Performance status Comorbidità Okuda
CLIP	Child-Pugh	Numero e volume dei noduli	Ostruzione portale	Alfafetoproteina
CUPI	Bilirubina	TNM		Sintomi Alfafetoproteina Fosfatasi alcalina Ascite
GRECH	Bilirubina		Ostruzione portale	Fosfatasi alcalina Alfafetoproteina Performance status
VISUM	Bilirubina Tempo di protrombina	Volume dei noduli Linfonodi aumentati	Ostruzione portale	Alfafetoproteina