



AISF

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO

(Associazione riconosciuta con D.M. del 7.5.1998, G.U. del 20.6.1998)

RELAZIONE BORSA DI STUDIO FINALIZZATA

A.I.S.F. 2008

(con il supporto della Monotematica 2007 - Bergamo)

Certificata UNI EN ISO 9001:2008



Segreteria A.I.S.F.: Via Alfredo Catalani, 39 • 00199 ROMA • Tel. e Fax: (+39) 06.86399303

E-mail: info@webaisf.org • <http://www.webaisf.org>

Sede legale: Via G. Nicotera, 29 • 00195 ROMA • Cod. Fisc.: 97088670589

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

INDICE

Indice.....	Pag. 1
PARTE GENERALE.....	Pag.3
<i>I. L'EPATOCARCINOMA</i>	
1. Epidemiologia.....	Pag.5
2. Patogenesi.....	Pag.7
3. La diagnosi.....	Pag.12
4. Prevenzione e screening.....	Pag.16
5. Storia naturale e prognosi.....	Pag.18
6. Trattamento dell'epatocarcinoma.....	Pag.21
<i>II. EPATOCARCINOMA E OUTCOME</i>	Pag.31
1. Fattori legati al paziente ed all'epatopatia.....	Pag.32
2. Fattori legati alla neoplasia.....	Pag.33
<i>III. STADIAZIONE DELL'EPATOCARCINOMA</i>	Pag.36
1. Sistemi di stadiazione dell'HCC.....	Pag.37
PARTE SPERIMENTALE.....	Pag.49
1. Introduzione.....	Pag.50

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

2. Obiettivi dello studio.....	Pag.50
3. Pazienti e metodi.....	Pag.51
4. Risultati.....	Pag.54
5. Discussione.....	Pag.59
6. Conclusioni.....	Pag.65
TABELLE E FIGURE	Pag.66
BIBLIOGRAFIA.....	Pag.75
Ringraziamenti.....	Pag.92

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

PARTE GENERALE

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

CAPITOLO I

L'EPATOCARCINOMA

1. Epidemiologia

L'epatocarcinoma (HCC) rappresenta il 6% di tutte i tumori nel mondo e costituisce per frequenza la quinta neoplasia nel sesso maschile e la nona in quello femminile e la terza più comune causa di morte¹. Rappresenta, inoltre, l'85% di tutti i tumori epatici.

Incidenza: Ogni anno, si verificano da 500.000 ad 1 milione di nuovi casi l'anno. Il tasso di incidenza dell'HCC varia considerevolmente nelle diverse aree geografiche in relazione a differenti fattori causali, tra i vari gruppi etnici ed in rapporto al sesso e all'età. E' possibile individuare tre regioni geografiche a diversa incidenza di HCC: La più alta incidenza (>30 casi/100.000 ab) si registra in oriente, in particolare in Cina e Taiwan, e nell' l'Africa sub-Sahariana, dove l'HBV e l'aflatossina B contaminante i cibi rappresentano il principale fattore causale^{2,3}.

Una incidenza intermedia (fra 3 e 30 casi/100.000 abitanti) si ha nei paesi del bacino mediterraneo . La regione a bassa incidenza (<3 casi/100.000 abitanti) comprende invece il nord Europa ed il nord America.

Nei paesi più sviluppati il tasso d'incidenza dell'HCC è in aumento. Facendo riferimento ai registri statunitensi, risulta che l'incidenza dell'HCC in questo paese ha subito un incremento del 71%, passando da 1.4/100.000 ab nel periodo 1976-80. a 2.4/100.000 del 1991-95. Le stime più recenti portano a ritenere che tale incidenza negli USA e anche in Giappone

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

aumenterà ulteriormente nelle prossime 2 decadi⁴. Tale incremento dei casi di epatocarcinoma sembra essere in rapporto con la diffusione dell'infezione da HCV, il prolungamento della aspettativa di vita ed il continuo flusso migratorio dalle aree ad alta incidenza verso quelle ad incidenza più bassa²

Mortalità: storicamente, la mortalità da epatocarcinoma ha subito un declino a partire dai primi del '900 fino al 1950 ed è rimasta poi sostanzialmente stabile fino agli anni '80. A tale riduzione ha contribuito il miglioramento delle tecniche diagnostiche che ha permesso una sempre miglior distinzione tra neoplasie primitive e secondarie. Invece, nel corso dell'ultimo ventennio, stando sempre ai dati statistici statunitensi², la mortalità in questo paese è progressivamente aumentata passando dall'1.7/100.000 del periodo 1981-85 al 2.4% del 1991-95.

Sesso: il sesso maschile è associato ad un rischio di HCC da 2 a 4 volte maggiore rispetto al femminile. Le differenze tra i due sessi sono più pronunciate nelle aree ad alta incidenza della neoplasia.

Età: l'HCC si sviluppa raramente prima della quarta decade di vita ad eccezione delle aree ad alta endemia dell'infezione da HBV. L'incidenza aumenta progressivamente con l'età raggiungendo un picco tra i 50 ed i 70 anni.

Differenze etniche: nei paesi più sviluppati, come gli Stati Uniti, l'HCC presenta una incidenza piuttosto variabile tra i diversi gruppi etnici. In genere, i soggetti di razza asiatica, gli ispanici ed i nativi americani sono

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

2-3 volte più colpiti rispetto ai neri afro-americani. Questi a loro volta hanno una incidenza 2-3 volte maggiore dei soggetti di razza bianca. In tutti i gruppi etnici il sesso maschile è più colpito di quello femminile con un rapporto maschio/femmina che è massimo nel gruppo etnico a maggior incidenza di HCC (4:1 nella razza asiatica) ed è minimo in quello a più bassa incidenza (2:1 nella razza bianca). Si ritiene che le differenze etniche dipendano dalla diversa distribuzione dei fattori di rischio nelle varie popolazioni tra cui l'infezione cronica da HBV ed HCV e l'etilismo.

2. Patogenesi

L'epatocarcinoma, oltre ad avere una notevole variabilità di incidenza nelle diverse aree geografiche, presenta anche un comportamento biologico alquanto eterogeneo: l'HCC che insorge in sud-Africa, e nei Paesi in via di sviluppo, infatti è biologicamente più aggressivo, colpisce prevalentemente i pazienti più giovani (circa 40 anni d'età, non cirrotici in più del 40% dei casi⁵) con infezione cronica da HBV. Viceversa, nei paesi occidentali sono interessati maggiormente soggetti anziani con lunga storia di malattia e cirrosi legata all'infezione da virus C^{6,7} con un'incidenza annuale del 3-5%^{7,8}

I motivi della variabilità di incidenza e comportamento biologico dell'HCC nei diversi paesi non sono completamente noti ma includono interazioni tra fattori legati all'ambiente ed altri legati all'individuo quali

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

tipo di virus infettante, sostanze tossiche introdotte con la dieta, difetti enzimatici.

Tra i fattori dietetici, nelle aree ad alta incidenza, è noto il ruolo svolto dall'aflatossina B il cui metabolismo determina la produzione di un intermedio con proprietà mutagene l'aflatossina 8,9-epossido. Questo, se non viene adeguatamente detossificato dalle idrolasi dell'organismo per l'esistenza di un deficit congenito di questi enzimi, può legarsi alle basi di guanosina del DNA formando degli addotti che sono in grado di causare la sostituzione di una base di guanina con una di timina (G→T). Un bersaglio della tossina potrebbe essere il gene oncosoppressore P53 il cui prodotto ha un ruolo chiave nel riconoscimento dei danni subiti dal DNA e nel controllo della replicazione cellulare. In effetti negli HCC delle aree ad alta incidenza e ad elevata assunzione di aflatossina, l'inattivazione del P53 è frequentemente riscontrata ed è causata da una mutazione puntiforme sul codone 249 proprio per effetto di sostituzioni G→T.

Fattori genetici

In aggiunta alla inattivazione del P53, in pazienti con epatocarcinoma sono state descritte numerose altre alterazioni genetiche: 1) Mutazioni puntiformi o delezioni cromosomiche che coinvolgono il gene che codifica per l'insulin-like growth factor 2 receptor (IGF-IIr), che svolge un ruolo nella trasmissione dei segnali apoptotici e nella attivazione di

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

citochine antiapoptotiche. Alterazioni di questo gene sono state riscontrate nel 60% degli HCC e spesso anche nel contesto di noduli displastici o di noduli rigenerativi adiacenti al tessuto tumorale. 2) Perdita dei meccanismi di riparazione dei DNA-mismatch che sul piano microscopico si esprime attraverso la cosiddetta "instabilità dei microsatteliti". 3) Perdita della regione p del cromosoma 8 nel tessuto neoplastico ed in aree adiacenti. 4) Accorciamento delle sequenze nucleotidiche dei telomeri.

Ruolo dei virus

L'HBV contribuisce alla carcinogenesi epatica attraverso almeno tre meccanismi: -inducendo lo sviluppo di cirrosi; integrando il proprio genoma in quello dell'ospite con possibile alterazione a carico di geni che controllano la crescita cellulare; producendo la proteina X che sembra possedere effetti stimolatori diretti sulla crescita cellulare probabilmente attraverso l'inattivazione di geni oncosoppressori come il P53¹⁰.

Si stima che il rischio annuale di sviluppare l'HCC nei portatori cronici di infezione da HBV vada da 0.06% a 0.3%, ed è circa 100 volte superiore rispetto a quello dei non-carriers, diminuendo comunque se l'infezione è acquisita in età adulta⁹. essendo, tale rischio, maggiore nei pazienti con virus altamente replicante (HbeAg+; HBV-DNA+), ed in quelli in cui si è già sviluppata la cirrosi epatica. Si è visto infatti che, mentre i pazienti con quadro istologico di epatite cronica il rischio è inferiore allo

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

0.8%, per quelli con evoluzione verso la cirrosi esso varia tra l'1.5% ed il 6.6%.

Al contrario il rischio sembra essere piuttosto basso nei portatori cronici che presentano normali livelli delle transaminasi come è risultato da due studi, uno italiano e l'altro canadese condotti rispettivamente su 92 e 317 pazienti. La severità dell'epatopatia sembra essere, pertanto, il principale fattore prognostico correlato all'insorgenza dell'HCC.

Minor chiarezza c'è, invece, sui meccanismi con cui l'HCV induce la cancerogenesi epatica non essendo in grado questo virus ad RNA di integrarsi nel genoma della cellula ospite.

Si ipotizza che, a parte meccanismi di tipo indiretto mediati dallo sviluppo della cirrosi, esisterebbero anche meccanismi diretti. Le proteine del core dell'HCV possono legarsi ed inattivare alcune proteine dell'ospite che regolano l'apoptosi e la proliferazione cellulare .

In una metanalisi di 32 studi caso-controllo, è stato rilevato che il rischio di sviluppare l'HCC per i portatori cronici dell'HCV, era 24 volte più alto rispetto ai non portatori .

Ferro e rame hanno potenziali effetti mutageni a livello epatico, in quanto possono essere responsabili dello stress ossidativo portando alla comparsa di mutazioni puntiformi o ad altre anomalie cromosomiche. In soggetti con HCC del nord Europa, affetti da emocromatosi è stata descritta

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

la mutazione a livello del codone 220 del P53. Ci sono poche evidenze su un ruolo diretto dell'alcol nella cancerogenesi epatica.

Esiste per tale tumore un ben noto fattore di rischio predisponente: l'80% dei casi di HCC, infatti, si sviluppano su fegati cirrotici¹⁰ Tali pazienti presentano un'incidenza annuale di tumore del 2-6.6% vs 0.4% dei pazienti non cirrotici¹¹ La presenza di cirrosi epatica, di qualsiasi eziologia, rappresenta la principale fattore di rischio per la comparsa dell'epatocarcinoma. (Il tasso di insorgenza dell'HCC nei pazienti affetti da cirrosi varia tra il 7.4% ed il 23% ed è nettamente più alto di quello dei non cirrotici (0,11-0,28%). La cirrosi macronodulare post-epatite virale è associata ad un rischio di cancro più alto rispetto alla forma micronodulare secondaria all'assunzione di alcool.

Per tale motivo la prevenzione ed una corretta e attenta sorveglianza dei pazienti a rischio risulta essere un punto chiave nella storia naturale di questa neoplasia.

L'elevata eterogeneità della storia naturale dell'HCC che, come visto in precedenza, è in rapporto a fattori demografici, eziologici ed all'estensione della epatopatia sottostante, rende notevolmente difficile il trattamento di questa neoplasia. Classicamente la resezione chirurgica od il trapianto di fegato rappresentano le uniche opzioni terapeutiche con intento curativo. Sfortunatamente nella maggior parte dei casi la diagnosi viene

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

posta quando l'HCC è troppo esteso (noduli presenti su entrambi i lobi epatici, dimensioni >5cm, infiltrazione vascolare, metastasi a distanza), o la funzione epatica è marcatamente compromessa per cui non è più indicato l'intervento chirurgico. Inoltre, l'evenienza di una recidiva di HCC sul fegato residuo è piuttosto comune, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 30% o meno.

3. La diagnosi

La classica presentazione clinica dell'epatocarcinoma è data da dolore all'ipocondrio destro e calo ponderale. Meno frequentemente possono essere presenti febbre, anoressia, senso di ripienezza epigastrica. Anche un repentino peggioramento dei parametri di funzionalità epatica in un paziente con una nota epatite cronica o cirrosi deve far pensare all'insorgenza della neoplasia. Talvolta può verificarsi la rottura del tumore con sanguinamento intra-addominale. Questo pattern di presentazione, comunque, appartiene al passato in quanto, la conoscenza dei fattori di rischio della neoplasia e il monitoraggio dei pazienti a rischio, permette di diagnosticare il tumore allo stato asintomatico in un numero sempre maggiore di casi.

La sorveglianza (l' HCC rientra in tutti i criteri validi per stabilire un programma di sorveglianza) e i recenti progressi nell'ambito della

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

diagnostica strumentale, infatti, hanno reso possibile la diagnosi precoce di questa neoplasia¹²

Nella casistica di Trevisani su 461 pazienti italiani veniva rilevato la seguente modalità di presentazione: 25% asintomatico; 32% dolore addominale; 9% malessere; 8% febbre; 8% ascite; 6% anoressia; 4% calo ponderale; 4% emorragia; 2% encefalopatia

L'**ecografia** rappresenta l' esame di primo livello in quanto, dotata di elevata sensibilità (tra il 58 e il 78%) e specificità (93-98%), riesce ad individuare lesioni di HCC dalle dimensioni molto ridotte. L'HCC appare come un'area a differente ecogenicità rispetto al parenchima circostante. Le lesioni più piccole (1 cm) sono in genere ipoecogene mentre quelle di dimensioni maggiori possono essere iperecogene. L'ecografia è inoltre in grado di evidenziare la capsula che circonda il tumore.

Recentemente l'utilizzo dei mezzi di contrasto avrebbe ampliato le indicazioni dell'ecografia alla valutazione della risposta al trattamento¹³

L'ecodoppler è particolarmente utile nei casi di trombosi della vena porta o dei suoi rami. In questi casi esso può distinguere tra una trombosi non neoplastica e una infiltrazione tumorale della vena porta in quanto nel secondo caso il trombo presenta segnali vascolari al suo interno.

L'Associazione Americana per lo studio del fegato (AASL), raccomanda l'utilizzo dell'ecografia nel programma di sorveglianza per l'epatocarcinoma da effettuarsi ogni 6-12 mesi¹⁴

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

La stadiazione dell'HCC si effettua mediante la TC addominale. TC spirale che permette la rapida acquisizione di immagini del fegato dopo l'infusione di un mezzo di contrasto con l'esecuzione di scansioni, in fase arteriosa, venosa e tardiva. Alla TC l'epatocarcinoma si rivela per il tipico enhancement in fase arteriosa con rapido washout del mezzo di contrasto in fase venosa, dovuto all'apporto di sangue che esso, contrariamente al normale parenchima, riceve esclusivamente dall'arteria epatica^{15,16}

L' "enhancement" arterioso con rapido washout di una massa all'interno di un fegato cirrotico ha una sensibilità di circa l'80% ed una specificità del 95-100% nel rivelare una lesione di HCC. In assenza di tale comportamento tipico, diventa fondamentale l'utilizzo della biopsia epatica.

La **risonanza magnetica (RM)** grazie all'evoluzione tecnologica dell'ultimo decennio, ha affiancato in molti centri la TC ed è risultata più accurata della tecnica tradizionale, nell'evidenziare noduli di 1-2 cm.

La misurazione dell'alfa-fetoproteina (AFP) affianca la radiologia nella diagnosi dell'epatocarcinoma (ecografia e dosaggio dell'alfa-fetoproteina da effettuarsi ogni 6 mesi all'interno di un corretto programma di sorveglianza). Essa supera i 20 ng/ml in almeno il 70% dei pazienti con HCC. Comunque, incrementi dell'AFP tra 10 ng/ml e 500 ng/ml ed, occasionalmente fino a 1000 ng/ml possono aversi in pazienti non neoplastici ma caratterizzati da una importante attività necroinfiammatoria epatica. La sua sensibilità, specificità e potere predittivo in 3 ampie

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

casistiche variavano rispettivamente dal 39%-64%, 76%-91% e 9%-32%. Il valore predittivo dell'AFP aumenta significativamente quando è maggiore di 400 ng/ml. E' infine utile nel monitoraggio della risposta al trattamento e nel rivelare la recidiva.

L'esame istologico della lesione epatica rappresenta l'elemento per la diagnosi di epatocarcinoma prima di intraprendere il trattamento. Comunque, l'esecuzione dell'agoaspirato è dibattuta nel caso di pazienti curabili mediante resezione chirurgica o trapianto di fegato per il rischio potenziale di disseminazione locale della neoplasia mediante tale indagine diagnostica (stimato intorno all'1% dei casi). Inoltre la biopsia può non essere necessaria in caso di una grande massa tumorale dalle caratteristiche radiologiche tipiche per HCC ed associazione con livelli di AFP > 400 ng/ml.

L'AASL ha messo a punto un algoritmo per il programma di sorveglianza e diagnosi dell'epatocarcinoma: riscontro di una lesione >2 cm con tipica ipervascolarizzazione epatica con 2 distinte tecniche d'immagine, o positività di una sola tecnica con alfa-fetoproteina >400 ng/ml¹²

Caratteristiche istologiche.

Macroscopicamente sono state descritte 4 forme di epatocarcinoma:

a) Espansiva: caratterizzata da una crescita compatta di tipo nodulare in genere ben delimitato dal parenchima circostante dalla presenza di una

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

capsula fibrosa. b) Infiltrativa: la neoplasia non presenta una chiara linea di demarcazione rispetto al tessuto normale. c) Diffusa: il tumore si presenta già alla diagnosi con un quadro multinodulare per cui è difficile individuare la lesione primitiva. d) Mista: combinazione della forma infiltrativa ed espansiva. Sul piano microscopico l'HCC è costituito da cellule con morfologia molto simile a quella degli epatociti normali. Si distinguono 3 varietà: a) trabecolare con architettura simile a quella del lobulo epatico, spesso con travate irregolari costituite da file di cellule che delimitano fenditure simil sinusoidali. b) Acinare caratterizzato da cellule disposte in maniera raggiata intorno ad un lume con aspetto simil-ghiandolare. c) Solido-scirroso con architettura disordinata, elementi pleomorfi, stroma scarso, travate connettivali di entità variabile. Queste diverse varietà istologiche non sembrano associarsi ad una diversa prognosi. Una variante di più recente identificazione, il carcinoma fibrolamellare, è una neoplasia rara tipica dell'età giovanile, che si associa ad una più lunga evoluzione e ad una prognosi più favorevole.

4. Prevenzione e screening

Nelle forme di HCC correlate all'epatite cronica HCV ed HBV la profilassi è rivolta a limitare la diffusione delle infezioni virali. In particolare, nel caso delle forme secondarie all'HBV, l'uso della vaccinazione, nelle aree dove l'infezione è altamente endemica è destinata

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

ad eradicare l'infezione e con essa l'insorgenza dell'HCC. Al contrario, allo stato attuale non sono disponibili misure profilattiche efficaci nei confronti del virus C oltre le classiche quali lo screening sui donatori di sangue, l'uso di profilattici, e l'uso di siringhe sterili etc). Alcuni studi hanno dimostrato una certa efficacia del trattamento con interferone, in pazienti affetti da cirrosi epatica, nel ridurre il rischio di insorgenza dell'HCC.

Lo screening ha lo scopo di individuare l'HCC in una fase precoce di insorgenza quando è praticabile un trattamento potenzialmente curativo. Esso è rivolto ai pazienti asintomatici che sono ad alto rischio di sviluppare l'HCC ovvero a quelli con epatite cronica ad eziologia virale o alcolica o con cirrosi epatica. Esso consiste nella determinazione dei livelli di alfa-fetoproteina e nella esecuzione di una ecografia epatica che vengono eseguiti ogni 3-6 mesi. Usando insieme queste due tecniche è possibile raggiungere una sensibilità del 97% con rilievo di noduli neoplastici di dimensioni ridotte, tra 0.5 e 2 cm. L'HCC presenta un lungo periodo subclinico durante il quale, spesso, cresce come una massa solitaria. Approssimativamente nel 40% dei pazienti, comunque, il tumore è multifocale e, in questi casi non è chiaro se i diversi noduli di HCC hanno una origine comune da un singolo clone trasformato.

Più spesso il tumore si presenta come una lesione espansiva, delimitata all'esterno da una capsula, piuttosto che crescere con caratteristiche infiltranti e diffuse. E' frequente il caso di pazienti portatori

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

apparentemente di una sola lesione in cui sono presenti anche noduli satelliti di piccole dimensioni, evidenziabili solo da indagini radiologiche ad elevata sensibilità (quali la TC-spirale) o in corso di intervento chirurgico.

Ci sono importanti differenze nel tasso di crescita dei noduli di HCC anche in un singolo paziente. Tali differenze sono alla base delle difficoltà incontrate nella comprensione della storia naturale di questa neoplasia e delle capacità di predire la sopravvivenza. Il tasso di crescita dell' HCC, espresso in termini di tempo di raddoppiamento del volume neoplastico, varia da 1 a 19 mesi con una media di 6 mesi. Quest'ultimo dato fornisce il razionale per l'esecuzione dello screening ecografico ad intervalli di 6 mesi nei pazienti a maggior rischio di sviluppare l'HCC.

5. Storia naturale e prognosi

La prognosi dell'HCC è completamente cambiata negli ultimi decenni, dal momento che, nei Paesi sviluppati, il 30-40% dei pazienti vengono diagnosticati in uno stadio precoce quando i trattamenti curativi possono essere messi utilizzati in maniera ottimale¹⁷ Risulta in ogni caso fondamentale per una corretta stima della prognosi, tenere in considerazione lo stadio della neoplasia al momento della diagnosi.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Early HCC

La storia naturale dell'early HCC (un solo nodulo <5cm o fino a 3 noduli <3cm) non è ben conosciuta, dal momento che tutti gli individui in questo stadio sono suscettibili di trattamenti curativi con una sopravvivenza a 5 anni che può attualmente raggiungere il 50-70%^{18,19}

Nei pazienti con tumore di dimensioni <2cm, recenti dati clinici e fisiopatologici hanno portato a sviluppare il concetto di “ *very early HCC*” che correla con lo stadio di *carcinoma in situ*²⁰ (tumore ben differenziato che contiene dotti biliari e vene portali, aspetto nodulare e non ha invaso alcuna struttura;^{21,22}. In Giappone questi pazienti hanno una prognosi eccellente in termini di sopravvivenza dopo trattamento (resezione-sopravvivenza a 5 anni 89%; trattamenti percutanei- 71%) con basso tasso di recidiva (8% a 3 anni)^{23,21}

La prognosi della neoplasia negli stadi precoci, sensibilmente migliorata dai trattamenti applicabili, si basa essenzialmente sullo stato del tumore¹⁹ (definito dalle dimensioni del nodulo principale e dalla multicentricità) e sulla funzione epatica (in modo particolare per i tumori sottoposti a resezione o a trattamenti percutanei). Infatti , normali livelli di bilirubina e l'assenza di un significativo quadro di ipertensione portale sono fattori predittivi chiave della sopravvivenza per i pazienti sottoposti a resezione^{24,25}

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

La risposta al trattamento e di conseguenza l'outcome dei differenti tumori in stadio precoce è comunque variabile.

La definizione dei "Criteri di Milano"¹⁸ (singolo tumore <5cm o tre noduli <3cm) è stata messa a punto per definire le variabili prognostiche per i pazienti candidati a trapianto di fegato che, in tali casi, risulta curativo sia della neoplasia che della sottostante patologia epatica.

HCC intermedio-avanzato

La storia naturale del tumore in tale stadio è ben nota, confrontata con quella di 20 anni fa, quando la sopravvivenza di tali pazienti era inferiore ad un anno dalla diagnosi²⁶.

La sopravvivenza a 1 e 2 anni di pazienti assegnati, all'ambito di 25 trials caso-controllo randomizzati, al braccio senza trattamento, era rispettivamente del 10-72% e del 8-50%.

Fattori prognostici indipendenti per tali categorie di pazienti erano il riscontro di sintomi legati al tumore (Performance status 1-2) e la presenza di un "atteggiamento" invasivo del tumore (invasione vascolare e metastasi extraepatiche). Altri predittori di sopravvivenza valutati per questo stadio sono la concentrazione dell'alfa-fetoproteina, la presenza di ascite e la classe secondo Child-Pugh^{27,28}

La sopravvivenza dunque calcolata per i pazienti allo stadio intermedio (pazienti asintomatici con pattern tumorale non invasivo) era

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

dell'80%,65% e 50% rispettivamente ad 1-2-3 anni; mentre per quelli con malattia avanzata (sintomatici, pattern invasivo o entrambi) era del 29%,16% e 8%.

HCC in stadio terminale

Per tale categoria di pazienti, la prognosi è molto severa, con una sopravvivenza media di 6 mesi o meno senza alcuna possibilità di beneficiare dei trattamenti disponibili^{27,29}

Dovrebbero essere considerati come appartenenti a questo gruppo pazienti in stadio III secondo Okuda, con PS di 3-4 o comunque in classe C di Child.

6. Trattamento dell'epatocarcinoma

I trattamenti per l'epatocarcinoma sono tradizionalmente divisi in *curativi e palliativi* : i primi, tra cui la resezione, il trapianto di fegato e l'ablazione per cutanea, sono dotati di significativo impatto positivo sulla sopravvivenza, inducendo una risposta positiva in un'alta percentuale di pazienti; i secondi, invece, sono privi di intento curativo, ma permettono comunque di ottenere buoni risultati in termini di risposta al trattamento e di sopravvivenza.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

In modo particolare, la resezione chirurgica e il trapianto consentono di ottenere, in candidati selezionati, la migliore percentuale di sopravvivenza a 5 anni (60-70%)^{19, 30-33} contro il 40-50% dei trattamenti percutanei^{19,34}

La **resezione chirurgica** rappresenta il trattamento di scelta nei casi di HCC singolo con eccellente riserva funzionale epatica^{24,19,35} La valutazione del grado di ipertensione portale (pressione portale >10mmHg, splenomegalia con conta piastrinica <100000/mm³ e presenza di varici esofagee) e il valore della bilirubina, sono i parametri utilizzati in Europa nella selezione dei candidati ideali che massimamente possono beneficiare di tale trattamento^{24,25}, mentre in Giappone prevale l'utilizzo di tests funzionali come il tasso di ritenzione del verde d'indocianina³⁶

Comunque, nell'insieme, solo pochi pazienti con neoplasia epatica sono candidabili a tale trattamento a causa della estensione della neoplasia, del coinvolgimento di entrambi i lobi epatici, della presenza di invasione vascolare o della coesistenza di una marcata riduzione della funzionalità epatica. Inoltre, tra i pazienti sottoposti a resezione chirurgica, anche nel caso in cui si effettua una completa asportazione della neoplasia, è comune la comparsa di *recidiva intraepatica*, calcolata intorno al 70% a 5 anni. I principali fattori predittivi di recidiva sono rappresentati dalla presenza di invasione microvascolare, di noduli satelliti e dalla scarsa differenziazione istologica della neoplasia^{24,37}. Altri fattori da considerare sono la radicalità

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

dell'intervento chirurgico e la presenza o meno di una capsula attorno alla lesione neoplastica.

Un trattamento adiuvante con INF e radiofrequenza con I 131 intralesionale ha dimostrato risultati promettenti in termini di riduzione di tale complicanza^{38,39}

Un altro problema è costituito dalla mortalità post-operatoria, piuttosto elevata se si considerano i pazienti con funzionalità epatica ridotta. Molte ricerche sono state indirizzate alla individuazione di fattori predittivi della prognosi post-chirurgica. La principale causa di morte dopo l'intervento è rappresentata dalla insufficienza epatica la cui insorgenza viene di fatto favorita dalla asportazione, insieme alla neoplasia, di una quota di fegato sano. Per evitare questo risulta fondamentale una stima accurata della riserva epatica presente prima dell'intervento. In particolare, si è visto che la mortalità è minima se il fegato del paziente con HCC è per altri versi integro, mentre essa si attesta intorno al 10% se è già documentata una cirrosi epatica (il che rappresenta l'evenienza più comune).

Il **trapianto di fegato (OLT)** ha completamente cambiato la strategia terapeutica nei confronti dell'epatocarcinoma, rappresentando il trattamento sia dell'HCC che della sottostante cirrosi epatica e potendo

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

essere utilizzato anche per pazienti con marcata riduzione della riserva epatica.

Malgrado questi positivi presupposti teorici i primi dati pubblicati in letteratura su OLT in HCC sono stati piuttosto deludenti in termini di miglioramento della prognosi. In effetti, il tasso di sopravvivenza a 5 anni dopo OLT variava nei primi studi tra il 6% ed il 15%.

A partire dagli anni 90, però, una migliore selezione dei candidati ha consentito di ottenere un tasso di sopravvivenza a 5 anni superiore al 70% con un tasso di recidiva inferiore al 15%^{24,18,40,41}.

Sottoponendo ad OLT pazienti cirrotici con HCC uninodulare, con diametro massimo < 5 cm, o multinodulare con < 3 lesioni dal diametro <3cm (criteri di Milano), Mazzaferro et al hanno documentato un tasso di sopravvivenza a 4 anni dell'75% con una sopravvivenza libera da malattia a 4 anni dell'83%. Oltre le dimensioni dell'HCC ed al numero di lesioni, l'unico vero fattore in grado di modificare la prognosi in una classe selezionata di pazienti, è l'invasione vascolare, o suoi surrogati come il grading istologico^{24,42}

Restringendo sempre più le indicazioni all'OLT sulla base dei criteri suddetti, i lavori più recenti hanno ottenuto tassi di sopravvivenza a 3 anni intorno al 76% che sono assai simili a quelli ottenuti in pazienti sottoposti ad OLT per cirrosi e senza HCC.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Bismuth, selezionando una coorte di 120 pazienti con HCC con al massimo due lesioni <3 cm, ha trovato un tasso di sopravvivenza a 3 anni dell'83% senza recidiva di malattia, nel gruppo sottoposto a OLT, e sopravvivenza a 3 anni del 18% nel gruppo sottoposto ad epatectomia parziale.

Un altro punto cruciale è il tempo di attesa in lista, infatti il gruppo di Barcellona ha registrato una riduzione della sopravvivenza dall'84% al 54% per tempi di attesa in lista superiori ai 6 mesi²⁴. Da qui l'utilizzo di un punteggio aggiuntivo nel MELD (Model for End Stage Liver Disease) per una selezione dei pazienti con HCC in lista secondo un criterio di priorità.⁴³

In tal senso sono state messe a punto differenti strategie al fine di migliorare l'impatto della progressione tumorale nel corso dell'attesa in lista trapianto anche se attualmente non è ancora ben chiaro il ruolo delle terapie adiuvanti (chemioembolizzazione, ablazione per cutanea e chemioterapia) nel prevenire la recidiva post- trapianto, nel ridurre il tasso di “ drop-out” e nel migliorare la sopravvivenza.²³

La proposta di estendere oltre quelli convenzionali, i criteri di selezione per i pazienti con HCC (1 solo nodulo < 7 cm, 3 noduli < 5cm, 5 noduli < 3 cm), necessita al momento di conferme in più ampie casistiche.

In un recente studio giapponese⁴⁴ su 316 pazienti sottoposti a trapianto da vivente la sopravvivenza a 3 anni risulta sensibilmente più

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

bassa (60% vs 79%) per quelli considerati fuori dai cosiddetti “criteri di Milano” rispetto a quelli nei limiti.

Dai dati sin qui riportati risulta evidente l'importanza della selezione dei pazienti, sulla base dei fattori prognostici per scegliere quali possono trarre il maggior vantaggio da tale opzione terapeutica.

I **trattamenti percutanei** rappresentano la migliore soluzione per gli epatocarcinomi in stadio iniziale non resecabili ²³.

L'efficacia di tali trattamenti viene valutata ad 1 mese dalla procedura attraverso la TC o la RMN, considerando l'assenza di contrasto all'interno del tumore.

Una scarsa risposta alla procedura potrebbe essere legata alle dimensioni del tumore⁴⁵, al grado di differenziazione della neoplasia⁴⁶ e alle caratteristiche radiologiche della lesione (infiltrativo vs nodulare)⁴⁷.

L'alcolizzazione intraepatica (PEI) rappresenta la procedura più ampiamente utilizzata e consiste nell'iniezione per via percutanea di alcool all'interno della lesione : la distruzione della neoplasia ottenuta dall'alcool è il risultato della disidratazione cellulare, della necrosi coagulativa, della trombosi vascolare seguita da ischemia tissutale. L'entità della necrosi dipende dalla grandezza del nodulo trattato: lesioni <2cm sono in genere completamente distrutte (tasso di necrosi dal 90% al 100%), viceversa in quelle più grandi si ottiene solo una necrosi parziale (variabile tra il 70% e il 50%)⁴⁷⁻⁴⁹ In questi casi è possibile effettuare più sedute di trattamento ad

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

intervalli bisettimanali fino ad ottenere la necrosi completa. Ci sono crescenti dimostrazioni di una sua influenza positiva sulla sopravvivenza. Castells comparando la sopravvivenza di 30 pazienti HCC trattati con PEI e 33 pazienti trattati con la resezione chirurgica, ha riscontrato tassi di sopravvivenza simili tra i due gruppi (81% ad 1 anno e 44% a 4 anni nel gruppo chirurgico; 83% e 34% nel gruppo PEI). La PEI presenta, inoltre, degli indubbi vantaggi sul piano pratico per la sua minima invasività, per la semplicità tecnica dell'esecuzione, per i costi contenuti. Dalla letteratura emerge il dato che i vantaggi sulla sopravvivenza vanno persi con il peggiorare della funzione epatica ed con l'aumento delle dimensioni neoplastiche.

Dallo studio di Livraghi et al su 746 pazienti cirrotici HCC trattati mediante PEI, la riserva epatica, stimata mediante lo score di Child-Pugh risultava essere un fattore prognostico sfavorevole: il tasso di sopravvivenza a 3 e 5 anni si riduceva all'aumentare del grado di Child passando dal 79% e 47% per i pazienti con Child A, al 63% e 29% per quelli con Child B, ed al 12% e 0% per quelli con Child C. Da notare come nel sottogruppo dei pazienti con Child A, il tasso di sopravvivenza era simile a quello ottenuto in altri studi in pazienti sottoposti alla resezione chirurgica.

Oltre allo score secondo Child, altri predittori indipendenti di sopravvivenza sono rappresentati dal valore dell'albumina sierica e

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

dell'alfa-fetoproteina, dalla conta piastrinica, dal numero e dalle dimensioni dei noduli ^{45,47}

Recentemente si è visto che tra tali fattori un ruolo importante spetta al tasso iniziale di risposta completa (CR) che porta peraltro a dei vantaggi significativi in termini di sopravvivenza ⁴⁵

La **radiofrequenza (RF)** rappresenta una valida alternativa alla PEI, con una efficacia e un tasso di risposta sovrapponibile per lesioni < 2cm, ma richiedendo, al contrario dell'alcolizzazione, un numero inferiore di sedute^{50,51}

Per noduli di maggiori dimensioni, invece, la RF sembrerebbe da alcuni studi consentire, rispetto alla PEI un miglior controllo locale della neoplasia⁵¹ ed una migliore risposta con positivo impatto sulla prognosi⁵²

I trattamenti palliativi sono utilizzati per quella categoria di pazienti con malattia in fase avanzata, tra questi, attraverso un'accurata metanalisi, è stato evidenziato, per una coorte ben selezionata di pazienti, un reale beneficio in termini di sopravvivenza soltanto per la chemioembolizzazione (sopravvivenza libera da malattia a 2 anni pari al 63% vs il 23% dei trattamenti conservativi).

Tutti gli altri trattamenti per i pazienti non elegibili, pertanto, dovrebbero essere considerati alla stregua delle procedure conservative o del placebo.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

La **chemioembolizzazione** (TACE) rappresenta l'opzione terapeutica più ampiamente utilizzata per gli epatocarcinomi non resecabili, essa consiste in una combinazione di chemioterapici infusi direttamente nell'arteria epatica e di embolizzazione dell'arteria stessa tale da determinare una ischemia selettiva del tessuto neoplastico. Il razionale della TACE consiste nel fatto che, data la doppia circolazione arteriosa e venosa del fegato e la prevalente vascolarizzazione arteriosa dell'HCC, gli effetti tossici possono essere concentrati sulle cellule tumorali mentre i danni al tessuto epatico normale sono relativamente contenuti.

I dati relativi all'efficacia della TACE, soprattutto in termini di influenza sulla sopravvivenza sono alquanto contraddittori e difficilmente confrontabili, questo soprattutto in rapporto alla notevole eterogeneità dei pazienti sottoposti a questo tipo di trattamento. Si passa, infatti, da risultati estremamente positivi, con tassi di sopravvivenza a 3 anni del 100% per tumori di diametro < 2 cm, a risultati sfavorevoli, senza impatto sulla sopravvivenza globale, quando la TACE viene usata per neoplasie di grandi dimensioni, in pazienti non candidabili ad altri tipi di trattamento.

Bruix et al ⁵³ hanno comparato il trattamento con embolizzazione (senza infusione di chemioterapici) in confronto alla sola terapia di supporto in pazienti con neoplasia avanzata, rilevando che il 55% dei casi trattati avevano una risposta parziale con una più bassa probabilità di progressione neoplastica, ma senza tuttavia evidenziare significative differenze nella

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

sopravvivenza tra i due gruppi. Un dato simile è emerso anche dallo studio multicentrico francese in cui nel gruppo dei trattati con TACE venivano inclusi pazienti con HCC avanzato e riserva epatica ridotta.

L'importanza della selezione pre-trattamento dei pazienti con HCC da sottoporre a TACE è stata recentemente sottolineata da Llovet et al⁵⁴, i quali, limitando questo trattamento a pazienti con buona riserva epatica (Child A-B) senza invasione vascolare o localizzazioni extra-epatiche, hanno rilevato non solo tassi di sopravvivenza migliore a 2 e 3 anni rispetto ai controlli (78% per i pazienti in classe A di Child e 22% per quelli in classe B), ma anche il mancato sviluppo di insufficienza epatica nel corso del trattamento.

La TACE è stata anche impiegata con migliori risultati in associazione ad altri trattamenti loco-regionali quali la PEI o con modalità neoadiuvanti in pazienti destinati all'intervento chirurgico³³. Bartolozzi et al⁵⁵ confrontando l'associazione TACE+PEI con cicli ripetuti di TACE, hanno trovato che la prima modalità di trattamento risultava più efficace. Infatti si osservava una maggior percentuale di risposte complete (85% v 52%) ed una sopravvivenza libera da recidiva significativamente più lunga.

Anche in termini di sopravvivenza globale, l'associazione TACE+PEI otteneva risultati migliori rispetto alla sola TACE (sopravvivenza a 2 anni 86,7% v 69,7%) sebbene in questo caso le differenze tra i 2 gruppi non raggiungevano la significatività statistica.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

CAPITOLO II

EPATOCARCINOMA E OUTCOME

1. Fattori legati al paziente ed all'epatopatia

Età: la forma di HCC che insorge in età giovanile ha, in genere, un comportamento biologico più aggressivo e dà più spesso invasione vascolare e metastasi a distanza con una sopravvivenza globale inferiore rispetto alle forme che colpiscono i soggetti anziani.

Sesso: numerosi studi hanno rilevato che l'HCC che insorge nel sesso femminile è più spesso circondato da una capsula, ha una minore tendenza ad invadere i vasi e gli organi a distanza, un minor tasso di recidiva intra-epatica se sottoposto a resezione chirurgica e, nel complesso una prognosi più favorevole rispetto ai pazienti di sesso maschile⁵⁶. È stato ipotizzato che queste differenze nel comportamento biologico siano dovute alla presenza di recettori per gli ormoni sessuali nelle cellule neoplastiche ed, in effetti sia i recettori per gli androgeni (AR) che quelli per gli estrogeni (ER) possono correlare con la prognosi. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni negli AR- era del 55%, mentre negli AR+ 0%. Gli ER- 24%, Gli ER+ 10%. Si è visto inoltre che la presenza di varianti trascrizionali dell'ER nel fegato di pazienti con HCC inoperabile è un potente fattore prognostico negativo di sopravvivenza.

Coesistente epatite cronica e cirrosi: L'attività infiammatoria sembra correlare in senso negativo con la prognosi. È stato rilevato che la frequenza della recidiva era significativamente più bassa in pazienti con HCC senza epatite virale rispetto ai portatori di infezione cronica da virus B

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

o di doppia infezione di B e C. In questi ultimi, dopo la resezione, c'era anche un maggior tasso di complicanze chirurgiche e mortalità intraospedaliera. Anche una elevata carica virale è risultata essere un fattore di rischio indipendente per recidiva. Nel caso dell'epatite HCV-relata, il genotipo 1b sembra associato ad un maggior rischio di cancerogenesi.

Alfa-fetoproteina: è utile oltre che per la diagnosi di HCC, anche come indicatore prognostico. I pazienti con alti livelli di AFP al momento della diagnosi tendono ad avere una neoplasia di dimensioni maggiori, coinvolgimento di entrambi i lobi polmonari, neoplasia a carattere infiltrativo e trombosi portale. Il tasso di sopravvivenza media per valori di AFP nella norma (<20 IU/ml), o moderatamente elevati (20-399 IU/ml) era di 6-7 mesi, mentre quello per valori di AFP marcatamente elevati (>400 IU/ml) era di 3 mesi con una differenza statisticamente significativa tra i due. E' controverso invece l'utilità dell'AFP nel predire la disseminazione a distanza delle cellule dell'HCC. E' stato inoltre proposto che il riscontro di mRNA dell'AFP nel sangue periferico in pazienti candidati alla resezione chirurgica possa rappresentare un marker predittivo di recidiva intra-epatica precoce dopo la resezione.

2. Fattori legati alla neoplasia

Dimensioni del tumore: in molti studi si è dimostrato un fattore prognostico indipendente. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni e quello di

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

sopravvivenza libera da recidiva (per i pazienti sottoposti a resezione chirurgica) sono significativamente migliori per tumori <5 cm che per quelli di dimensioni >5 cm.

Numero di noduli: l'HCC uninodulare ha una prognosi migliore delle forme multinodulari sin dall'esordio. La presenza di una capsula intorno al tessuto neoplastico è un fattore prognostico positivo, tuttavia nelle masse tumorali con capsula ma senza necrosi si sviluppa una elevata pressione tumorale ed un elevato gradiente rispetto ai vasi il che sembra associarsi sia a invasione vascolare che a metastasi intraepatiche .

Invasione vascolare e insorgenza di metastasi intraepatiche: sono espressione di aggressività biologica dell'HCC e sono anche fattori prognostici negativi. Allo stesso modo il coinvolgimento linfonodale rappresenta un evento associato ad una prognosi negativa anche quando insieme alla resezione epatica viene effettuata la linfadenectomia regionale. Una marcata reazione infiammatoria nel contesto della neoplasia sembra invece associarsi ad una prognosi favorevole, probabilmente per gli effetti anti-tumorali indotti dalla immunità cellulare sia da parte dei linfociti CD8+ che dei CD4+. Wada ha trovato che i pazienti con HCC <3 cm con una marcata reazione infiammatoria intratumorale avevano un tasso di recidiva dopo la resezione dell' 9.1% mentre nei controlli era del 47.7%. Similmente, il tasso di sopravvivenza a 5 anni era del 100% contro il 65.1% dei controlli.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Fattori prognostici ottenuti in alcuni tra i più importanti studi

Autori	Varibili
Primack et al. (1975)	Ascite, calo ponderale, ipertensione portale, bilirubina
Chlebowski et al. (1984)	Bilirubina, metastasi,
Okuda et al. (1985)	Albumina, bilirubina, ascite, estensione del coinvolgimento epatico
Attali et al. (1987)	Encefalopatia, consumo alcolico, bilirubina, GPT, ammoniemia
Nerenstone et al. (1988)	Performance status, ittero, insufficienza epatica
Falkson et al. (1988)	Performance status, sesso maschile, età avanzata, ittero, anoressia
Calvet et al. (1990)	Età, ascite, dimensioni tumorali, bilirubina, sodiemia, ammoniemia, gamma-GT, metastasi
Stuart et al. (1996)	Albumina, alfa-fetoproteina, trombosi portale
CLIP (1998)	Stadio di Child-Pugh, morfologia del tumore, alfa-fetoproteina, trombosi portale
Schoniger et al.(2001)	Bilirubina, tempo di protrombina, alfa-fetoproteina, dimensioni del tumore, interessamento linfonodale, trombosi portale
Leung et al (2002)	Stadio TMN, presentazione asintomatica, ascite, fosfatasi alcalina, bilirubina tot, alfa-fetoproteina

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

CAPITOLO III

STADIAZIONE DELL'EPATOCARCINOMA

1. Sistemi di stadiazione dell'HCC

Tuttora non c'è accordo su quale sistema di stadiazione debba essere applicato ai i pazienti cirrotici affetti da HCC. Questo dipende sia dalla incompleta conoscenza della storia naturale di questa neoplasia e dei fattori che ne predicono la prognosi, sia dal progressivo cambiamento delle modalità di presentazione della malattia che ha reso inefficaci le classificazioni finora utilizzate.

Tali score prognostici sono stati costruiti sui dati ottenuti da numerosi studi clinici retrospettivi pubblicati a partire dagli anni '80, in cui sono state cercate le correlazioni tra diverse variabili inerenti sia il paziente che la neoplasia e la sopravvivenza. Tuttavia, la maggior parte di essi includeva pazienti terminali in quanto spesso la diagnosi era fatta in presenza di sintomi con malattia quindi già in fase avanzata.

La possibilità di diagnosticare l'epatocarcinoma in fase più precoce ed asintomatica, resa possibile dall'impiego su ampia scala dello screening sui pazienti ad alto rischio neoplastico, è stata responsabile dell'aumento della sopravvivenza media riportato nelle casistiche più recenti che hanno considerato pazienti non trattati. Si è passati, infatti, dai dati derivanti dagli studi retrospettivi risalenti ad oltre 10 anni fa in cui la sopravvivenza media veniva stimata inferiore ad un anno, ai più recenti risultati di trials clinici randomizzati in cui la sopravvivenza ad 1, 2 e 3 anni di una coorte di pazienti non trattati, è rispettivamente del 54%, 40% e 28%.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Questo sta modificando radicalmente l'approccio terapeutico all'HCC: oggi, infatti, circa un quarto dei pazienti può giovare di terapie radicali (trapianto di fegato, resezione chirurgica, alcolizzazione o termoablazione con radiofrequenze); una metà circa può essere sottoposta a trattamenti palliativi.

Di fronte ad un paziente con una neodiagnosi di HCC diventa oggi pertanto cruciale eseguire una corretta stadiazione prognostica al fine di decidere se il paziente può essere o no trattato con terapie potenzialmente curative.

Nel valutare la predittività prognostica di un sistema di stadiazione occorre tenere presente l'interferenza sul modello rappresentata dalla terapia instaurata. A questo proposito, fino ad un recente passato era in uso tracciare una netta linea di demarcazione tra quelle modalità di trattamento *curative* (resezione chirurgica e trapianto), considerate in grado di modificare significativamente la prognosi dei pazienti e quelle ad intento palliativo, quali PEI e TACE. Oggi questa distinzione appare meno chiara in quanto i diversi tipi di trattamento locoregionale sembrano mostrare risultati tanto più simili tra loro, in termini di sopravvivenza, quanto più sono applicati in ad una malattia in fase precoce vale a dire per neoplasie dal diametro inferiore ai 5 cm presenza di funzionalità epatica conservata.

Va detto comunque che non esiste ancora un grado di evidenza sufficiente per mettere sullo stesso piano i vari trattamenti, in quanto non

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

sono stati ancora pubblicati trials randomizzati e controllati di confronto tra PEI o TACE e resezione chirurgica.

Un secondo problema è rappresentato dalla possibile sovrastima prognostica dei pazienti HCC, per il mancato rilevamento di lesioni epatiche di piccole dimensioni o del coinvolgimento linfonodale con le tecniche radiologiche comunemente impiegate. Miller ha dimostrato che molti noduli neoplastici trovati dopo trapianto di fegato non erano stati individuati dalla TC.

La definizione corretta della prognosi appare inoltre particolarmente complessa per l'epatocarcinoma, considerando che sono coinvolte variabili legate tanto alla neoplasia quanto alla cirrosi epatica sottostante; pertanto l'EASL ha suggerito di valutare almeno quattro differenti aspetti nella stadiazione dell'HCC: stadio del tumore, grado di compromissione della funzionalità epatica, condizioni generali del paziente, efficacia del trattamento.

Da qui la difficoltà nell'identificare il migliore sistema di stadiazione da utilizzare, tenendo anche presente l'eterogeneità di tale neoplasia nel mondo, in relazione a differenti fattori di rischio e patologie sottostanti, la possibilità di utilizzare il trapianto come possibilità terapeutica per un gruppo ristretto di pazienti e l'uso limitato della chirurgia.

Il sistema di stadiazione pTMN si basa sulla valutazione dell'estensione del tumore (T), sul coinvolgimento linfonodale (N), e sulla

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

presenza di metastasi a distanza. Esso è strutturato in modo simile a quello utilizzato per altri tumori solidi ed è limitato principalmente dal fatto di non tenere in considerazione la funzionalità epatica sottostante. Per questo motivo, per esempio, si è rivelato inadeguato nel predire la sopravvivenza in pazienti sottoposti a resezione epatica. Inoltre, applicato a 58 pazienti sottoposti a trapianto di fegato, in cui, teoricamente vengono annullati gli effetti della riserva epatica ridotta il pTMN non mostrava significative differenze nel tasso di recidiva dell'HCC tra gli stadi I e IV. Partendo da una analisi multivariata di 307 casi di trapianto di fegato, Marsh et al⁵⁷. hanno proposto una modifica del TMN inserendo, nello stadio IV, l'invasione macro-vascolare ed il coinvolgimento linfonodale. Tuttavia questa proposta non è stata ancora validata da studi prospettici.

Classificazione TNM

Stadio	T	N	M
Stadio I	T1	N0, N1	M0
Stadio II	T2	N0, N1	M0
Stadio III	T1	N1, N1	M0
“	T2	N1, N1	M0
“	T3	N0, N1	M0
Stadio IVa	T4	N0, N1	M0
Stadio IVb	T1, T2, T3, T4	N0, N1	M1

La classificazione di **Child-Pugh** che secondo alcuni autori presenta un certo potere predittivo nei pazienti con epatocarcinoma, è stata descritta

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

per la prima volta da Child e Turcotte, e successivamente modificata da Pugh nel 1973. Essa prende in considerazione 2 parametri clinici, ascite ed encefalopatia, e tre laboratoristici, albumina, bilirubina e tempo di protrombina. Ad ogni parametro è assegnato un punteggio che va da 1 a 3. A seconda del punteggio totale i pazienti vengono raggruppati in tre classi corrispondenti a diverse situazioni funzionali del fegato, con prognosi che peggiora progressivamente andando dalla classe A alla C. La classificazione di Child-Pugh ha come limite principale quello di includere solo parametri inerenti la funzionalità epatica (albumina, bilirubina, tempo di protrombina, ascite, encefalopatia).

La classificazione di **Okuda**²⁶ è stata la più applicata in pazienti con HCC soprattutto nello scorso decennio. Esso include parametri correlati allo stato funzionale del fegato quali albumina, bilirubina e ascite, ed altri correlati alla neoplasia (dimensioni del tumore superiori o inferiori al 50% del diametro epatico).

Classificazione di Okuda

<i>Parametri</i>	<i>0 punti</i>	<i>1 punto</i>
Dimensioni del tumore	<50% del volume del fegato	>50% del volume del fegato
Ascite	No	Si
Bilirubina	<3 mg/dl	>3 mg/dl
Albumina	>3 g/dl	<3 g/dl

Questa classificazione si è rivelata particolarmente efficace nell'individuare i pazienti con malattia in fase avanzata (Okuda III) che per

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

la loro prognosi estremamente negativa non possono essere inclusi in trial terapeutici per valutare i potenziali effetti benefici di nuovi farmaci.

Oggi questa classificazione appare inadeguata soprattutto per lo scarso potere di discriminazione negli stadi precoci di malattia, non essendo quindi in grado di identificare i pazienti con prognosi più favorevole.

Il **Cancer of the liver Italian Program (CLIP) score** è stato costruito partendo dallo studio retrospettivo di una popolazione di 435 pazienti italiani con HCC ed utilizzando come parametri lo stadio di Child-Pugh, le dimensioni della neoplasia ed il numero di lesioni (singola/multiple), la presenza di trombosi portale ed i livelli sierici dell'alfa-fetoproteina. Se calcolato al momento della diagnosi dell'HCC, il CLIP score risultava efficace nel predire la prognosi di tali pazienti: lo score prognostico aumentava proporzionalmente al peggiorare della prognosi⁵⁸. Lo stesso gruppo ha poi eseguito una validazione del CLIP score attraverso uno studio prospettico in cui sono stati arruolati 196 pazienti⁵⁹. Esaminando le caratteristiche di tali pazienti si osserva che: l'eziologia prevalente è il virus C (85.5% dei casi), seguito dall' HBV (10%). 90 pazienti (45.9%) si trovavano nello stadio A di Child, 73 (37.2%) nello stadio B, e 33 (16.8%) nello stadio C. Il valore medio della bilirubina era 2.3 mg/dl; quello dell'albumina 3.5 g/dl.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Questi dati dimostrano come le condizioni cliniche dei pazienti arruolati in questo studio erano notevolmente migliori rispetto a quelli arruolati nel classico lavoro di Okuda.

Comparando i dati del CLIP con l'Okuda in questi pazienti, risulta evidente il vantaggio del CLIP nell'individuare un gruppo di pazienti con prognosi significativamente migliore (CLIP 0) di quella prevista dallo stadio I di Okuda. In effetti l'Okuda I comprendeva un gruppo di pazienti prognosticamente eterogeneo: degli 84 pazienti classificati come Okuda I, 28 rientravano nel CLIP 0 (con sopravvivenza media di 35.7 mesi), 32 nel CLIP 1 (sopravvivenza media 22.1 mesi), mentre ben 24 rientravano in uno score CLIP più avanzato (2-6) (con sopravvivenza media da 8.5 a 3.2 mesi). Comunque, il potere predittivo del CLIP calava negli stadi più avanzati: infatti le curve di sopravvivenza relative al CLIP 2 e 3 presentavano un'ampia sovrapposizione.

Un dato simile è stato rilevato in un recente studio canadese⁶⁰ condotto su una popolazione di 257 pazienti: anche in esso il CLIP score mostrava una maggiore accuratezza, rispetto all' Okuda, nell'identificare i pazienti con prognosi più favorevole. Infatti i pazienti appartenenti allo stadio CLIP 0 avevano un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 67% mentre quelli dell'Okuda I del 35%. Inoltre il CLIP 0 comprendeva il 24.1% della coorte studiata, mentre l'Okuda I il 51.3%. Di questi, poco meno della metà erano CLIP 0, mentre gli altri presentavano caratteristiche prognostiche più

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

sfavorevoli e rientravano in stadi CLIP di rischio intermedio (1-3). Secondo lo stesso studio, il CLIP offriva dei vantaggi anche nel caso dei pazienti con prognosi peggiore. Infatti gli stadi CLIP più avanzati (4-6) comprendevano 37 pazienti di cui soltanto 10 appartenevano all' Okuda III mentre i rimanenti 27 rientravano secondo la classificazione di Okuda in un gruppo di rischio intermedio (stadio II). Ciò accade verosimilmente perché l'Okuda non tiene conto di alcuni importanti fattori predittivi di prognosi infausta quali la trombosi portale e i livelli di alfafetoproteina.

Classificazione CLIP

Parametri	Score
Stadio di Child-Pugh:	
A	0
B	1
C	2
Morfologia del tumore:	
Uninodulare con estensione <50%	0
Multinodulare con estensione <50%	1
Massiva o estensione >50%	2
Alfafetoproteina:	
<400	0
>400	1
Trombosi venosa portale:	
No	0
Si	1

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

La semplicità del CLIP, la facilità della sua applicazione grazie al ridotto numero di parametri presi in considerazione, e soprattutto, il suo promettente potere predittivo in fase precoce, ne hanno facilitato la diffusione tra gli epatologi e, negli ultimi anni diversi lavori ne hanno valutato l'efficacia rispetto all'Okuda ma anche rispetto a più nuovi score prognostici.

Ueno et al⁶¹ hanno effettuato una validazione del CLIP score in 662 pazienti giapponesi. Si è trattato della prima applicazione su pazienti orientali del CLIP, che fino ad allora era stato elaborato e validato esclusivamente su casistiche europee. La caratteristica principale del campione studiato era il tempo assai precoce della diagnosi (soltanto 8 pazienti erano nello stadio Okuda III). La sopravvivenza media della popolazione generale era 37.7 mesi. Anche in questo lavoro lo stadio CLIP 0 individuava un gruppo di paziente a prognosi assai favorevole (sopravvivenza media 68.7 mesi), che non veniva rilevata dallo stadio I di Okuda (sopravvivenza media 45.5 mesi).

Recentemente è stato pubblicato uno studio su 926 pazienti cinesi⁶². In tale coorte costituita prevalentemente da individui di sesso maschile (83%) e con età media di 58.5 anni, l'eziologia del danno epatico era il virus B nel 79% dei casi. La cirrosi era riscontrata nel 77% dei casi. Gli autori di questo studio hanno sottolineato l'importanza in chiave prognostica della

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

presenza o meno di sintomi al momento della diagnosi di HCC, avendo trovato che, in effetti, la “*malattia asintomatica alla presentazione*” era un fattore prognostico indipendente. Ulteriori fattori prognostici indipendenti erano lo stadio TMN, l' AFP, la bilirubina tot., la fosfatasi alcalina e la presenza di ascite. Sulla base di questi risultati statistici, gli autori hanno proposto un nuovo score prognostico **CUPI** (*Chinese University Prognostic Index*) che incorpora le sei variabili suddette e che pertanto tiene conto sia dell'estensione della neoplasia (valutata dallo stadio TMN), sia del grado di compromissione della funzionalità epatica. Il CUPI consente di suddividere i pazienti HCC in 3 gruppi rispettivamente a basso , intermedio ed alto rischio. Rispetto al TMN da solo, L'Okuda staging, applicato alla stessa coorte di pazienti risultava meno efficiente nel predire la prognosi nei pazienti con HCC in fase precoce: infatti le curve di sopravvivenza dei pazienti Okuda I ed Okuda II erano pressochè sovrapposte. Allo stesso modo il CLIP score mostrava una ampia sovrapposizione tra le curve di sopravvivenza dei diversi gruppi prognostici.

Il **Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification**²⁷ è stato elaborato partendo dall'analisi retrospettiva di più studi comprendenti gruppi omogenei di pazienti, ed utilizzando una serie di variabili risultate significativamente correlate all'outcome. Due di queste, l'ipertensione portale e la bilirubina che influenzavano la prognosi post-chirurgica sono stati inseriti nello stadi più precoci per creare sottogruppi prognostici in

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

pazienti Child A ed Okuda I. Anche in questa classificazione è stato tenuto conto del performance status. Le variabili utilizzate (stadio del tumore, funzionalità epatica, PS e sintomi correlati alla neoplasia) hanno permesso così di identificare differenti stadi (A-D) che sono stati poi correlati a differenti possibilità terapeutiche. Il BCLC è stato poi validato da gruppi differenti in Europa⁶³ e negli Stati Uniti⁶⁴ che hanno sottolineato l'importanza di tale sistema come guida terapeutica soprattutto per quella categoria di pazienti in stadio precoce di malattia che possono dunque avvantaggiarsi di trattamenti potenzialmente curativi ⁶⁵

Classificazione BCLC

Stadio	PST	Tumore	Okuda	Funzione epatica
A1	0	Singolo	I	No HP, TBN
A2	0	Singolo	I	Yes HP, TBN
A3	0	Singolo	I	Yes HP, ↑TB
A4	0	3 lesioni <3 cm	I-II	Child A-B
B	0	Multinodulare "large"	I-II	Child A-B
C	1-2	Invasione vascolare	I-II	Child A-B
D	3-4	"any"	III	Child C

Il **JIS score** (Japanese Integrated Staging) è stato costruito attraverso la combinazione del TNM e della classificazione di Child.

Una validazione recente in più di 4500 pazienti ha mostrato la superiorità di tale sistema rispetto al CLIP⁶⁶, incrementandone l'efficacia

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

predittiva ma risultando più semplice da calcolare. Anche includendo il BCLC nel confronto⁶⁷, il JIS risulterebbe avere una migliore abilità discriminativa ed essere più appropriato nel predire la sopravvivenza dei pazienti, non solo nelle fasi precoci della malattia, ma anche negli stadi avanzati

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

PARTE SPERIMENTALE

1. Introduzione

La prognosi dell'epatocarcinoma, come già sottolineato, è strettamente legata tanto dall'estensione del tumore, quanto dalla funzionalità epatica residua.

A tale proposito, diversi scores sono stati elaborati al fine di stadiazione l'HCC, accanto a quelli tradizionali (l'Okuda, l'italiano CLIP , il BCLC proposto dal gruppo spagnolo e il più recente JIS dei giapponesi), un numero sempre crescente di nuovi modelli è stato proposto , ma non è stato ancora raggiunto un consenso generale su quale possa essere il più affidabile soprattutto per uno stadio di malattia intermedio-avanzato.

2. Obiettivo dello studio

Obiettivo del nostro lavoro è quello di :

- calcolare, attraverso uno studio di tipo retrospettivo, la sopravvivenza globale di una coorte di pazienti con epatocarcinoma non resecabile, sottoposti a trattamento locoregionale tramite chemioembolizzazione epatica;
- valutare il possibile ruolo predittivo sulla prognosi di una serie di variabili (laboratoristiche e cliniche) raccolte per ciascun paziente .
al momento della diagnosi di epatocarcinoma,

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

- confrontare l'accuratezza dei tre sistemi di stadiazione utilizzati (Okuda, Clip, BCLC) nel predire la sopravvivenza della nostra coorte di pazienti individuando così differenti gruppi di rischio.

3. Pazienti e metodi

Pazienti

Dal febbraio 1996 al dicembre 2005 noi abbiamo osservato consecutivamente presso il Centro di Epatologia del nostro Policlinico 486 pazienti considerandone elegili per un trattamento locoregionale di chemioembolizzazione 174 di questi.

Questo studio ha previsto una fase retrospettiva di arruolamento dei pazienti in cui abbiamo analizzato aspetti eziologici, clinici e terapeutici di tale coorte.

Per ciascun paziente tutte le sedute di chemioembolizzazione previste sono state eseguite da un unico operatore. Sono stati inoltre esclusi dall'analisi i pazienti che dopo la prima valutazione sono stati avviati a trattamenti curativi (resezione chirurgica, OLT), in quanto tali trattamenti, come discusso nella parte introduttiva, influenzano da soli la sopravvivenza.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Score

Tutti i pazienti sono stati classificati in differenti gruppi prognostici secondo lo score di Okuda, il CLIP e il BCLC.

Esami di laboratorio

Per ciascun paziente arruolato è stato inviato un pannello completo di esami ematochimici, includendo lo studio della funzione epatica, di quella renale, dell'emocromo, della coagulazione, dell'assetto glucidico e lipidico, dei marcatori tumorali.

L'infezione da HBV è stata documentata mediante il riscontro dell'HBsAg e l'HBV-DNA. L'infezione da HCV è stata accertata mediante il dosaggio degli anti-HCV e dell' HCV-RNA.

Diagnosi di cirrosi e di HCC

La diagnosi di cirrosi epatica è stata effettuata con criteri clinico-laboratoristici, ecografici o istologici.

La diagnosi di epatocarcinoma è stata effettuata in tutti i casi in fase asintomatica attraverso il riscontro ecografico di noduli epatici e/o mediante il dosaggio dei livelli dell'alfafetoproteina essendo tutti i pazienti inseriti in programmi di screening in quanto portatori di epatopatia cronica o cirrosi epatica.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Successivamente l'iter diagnostico è stato completato mediante una TC addominale con mezzo di contrasto e l'agoaspirato sul nodulo sospetto con esame citologico. Nei casi con aspetti radiologici tipici di HCC e marcata elevazione dell'alfafetoproteina (>400 ng/ml) l'agoaspirato non è stato eseguito. Le metastasi a distanza sono state escluse mediante Rx del torace e scintigrafia ossea.

La PEI era stata eseguita in 14 pazienti (8%). Nella popolazione esaminata la sopravvivenza media è risultata pari a 22.1 mesi. (figura 1). Alla fine del periodo di osservazione erano deceduti 108 pazienti

Analisi statistica

Le curve di sopravvivenza sono state ottenute mediante metodo di Kaplan-Meier. Per ogni variabile analizzata il confronto tra diverse sopravvivenze è stato eseguito mediante il log-rank test. L'analisi multivariata è stata eseguita mediante regressione di Cox per identificare i predittori indipendenti di sopravvivenza.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

4. Risultati

Caratteristiche dei pazienti

L'età media al momento della diagnosi era di 55.6 ± 12.4 anni; il rapporto maschi/femmine era 144/30. Il numero mediano di trattamenti a cui sono stati sottoposti i pazienti era di 3.1 ± 1.4 .

Caratteristiche dei pazienti al momento della diagnosi di HCC.

Caratteristiche	Numero	%
Popolazione in studio	174	
Età media (anni)	55.6	
Distribuzione in rapporto al sesso		
Uomini	144/174	82.76
Donne	30/174	17.24
Cirrosi epatica		
Si	133/174	76.44
No	41/174	23.56
Stadio di Child-Pugh		
A	116/174	66.67
B	54/174	31.03
Eziologia dell'epatopatia cronica		
HCV-relata	97/174	55.75
HBV-relata	31/174	17.82
Potus-relata	29/174	16.67
Idiopatica	17/174	9.76
Ipertensione portale		
Ascite	16/174	9.20
Varici esofagee	61/174	35.06

Al momento dell'arruolamento, la cirrosi epatica era presente in 134/174 pazienti (77.01%) , 116 pazienti (66.6%) erano nello stadio A di Child-Pugh; 46 (26.4%) nello stadio B, 2 (1.4%) nello stadio C.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Caratteristiche ematochimiche dei pazienti al momento della diagnosi di HCC.

Parametri	valore medio± DS
Albumina (g/dl)	3.4 ± 0.7
Bilirubina (mg/dl)	1.4 ± 0.4
Tempo di protrombina (%)	75.1 ± 22.3
GOT (UI/l)	72.3 ± 52.6
GPT (UI/l)	69.0 ± 52.3
Gamma-GT	110.6 ± 60.2
Fosfatasi alcalina	318.0 ± 192.1
Piastrine	129.7 ± 76.3

Una positività per epatite C è stata riscontrata in 101/174 pazienti (58.04%), 21 erano invece HBV positivi (12.06%) , 29 pazienti (16.6%) avevano una storia positiva per abuso alcolico (stimato superiore a 24 gr/die nei maschi e 16 gr/die nelle donne). L'ascite è stata documentata in 16 pazienti, la trombosi portale in 27. In 61 pazienti venivano documentate varici esofagee all'esame endoscopico. 68 pazienti presentavano un nodulo singolo contro i 106 che avevano lesioni multiple. Le dimensioni medie dell'HCC erano pari a 4,6 cm

Caratteristiche dell'HCC e trattamenti effettuati.

Caratteristiche	Numero	%
Numero noduli		
Singolo	68/174	39.08
Multipli	106/174	60.92
Trattamento		
TACE	174	100
TACE+ PEI	14	8.00

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Fattori prognostici in funzione dei differenti scorse

Sono state considerate 32 variabili, calcolate per ciascun paziente, alcune a carattere demografico (età, sesso), altre correlate alla neoplasia e alla sottostante epatopatia.

Tali variabili sono state sottoposte ad analisi univariata secondo il metodo di Kaplan-Meier per valutarne la correlazione con la sopravvivenza.

La significatività statistica è stata calcolata mediante il log rank test ponendo come significatività statistica ad un livello di $p < 0.05$.

Di queste variabili, 5 sono risultate significativamente (e negativamente) correlate alla sopravvivenza (tabella 1): il valore della fosfatasi alcalina sierica ($p 0.03$), la presenza di cirrosi ($p 0.028$), il numero dei noduli tumorali - multiplo vs singolo- ($p 0.007$) (figura 6), l'invasione vascolare ($p 0.01$) e lo stadio di Child ($p < 0.001$). (figura 5)

Tra le altre variabili solo la presenza di varici esofagee sfiorava la significatività statistica.

Nell'analisi multivariata, utilizzando il Cox proportional hazard regression model, sono stati inclusi i parametri significativamente correlati alla sopravvivenza all'analisi univariata. Da tale tipo di analisi è risultato che rimanevano predittori indipendenti di sopravvivenza il valore della fosfatasi alcalina, il numero dei noduli (multiplo vs singolo), l'invasione vascolare e il Child. (tabella 2)

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

La maggior parte dei pazienti risultavano inclusi in uno stadio iniziale-intermedio di tutti e tre i tipi di score, essendo tutti sottoposti a periodici controlli ecografici di screening: 110/174 (63.2%) pazienti erano in stadio Okuda I, 132/174 (75.8%) in uno stadio CLIP intermedio, 100/174 (57.4%) in stadio BCLC B. Al contrario nessun paziente era negli stadi più avanzati di tali score (Okuda III, CLIP avanzato, BCLC E).

Analizzando la sopravvivenza in funzione degli score prognostici utilizzati per stadare i pazienti (Okuda, CLIP, BCLC) , abbiamo evidenziato che tutti e tre i sistemi da noi applicati retrospettivamente alla popolazione oggetto di studio, sono risultati singolarmente e significativamente correlati alla prognosi (Okuda: $p=0.009$; CLIP: $p<0.001$; BCLC: $p=0.028$). (figure 2,3,4)

Okuda score: dei 110 pazienti in stadio Okuda I il 68 % era vivo a 12 mesi e solo il 37% a 2 anni; nello stadio II (64 pz) invece, tali percentuali si riducevano passando ad un 57% e ad un 30% rispettivamente.

CLIP score: per i 42 pazienti in stadio early, la sopravvivenza ad 1 anno riguardava il 79% di essi, mentre quella a 24 mesi il 47%; nello stadio intermedio (132 pz), il 61% era ancora vivo dopo un anno di follow-up, mentre solo il 32 % lo era a 2 anni. Esisteva dunque una differenza significativa ($p<0.001$) in termini di sopravvivenza a 2 anni tra i due diversi stadi (47% vs 32%)

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

BCLC stage: 55 erano i pazienti della nostra popolazione appartenenti allo stadio A: di questi risultavano sopravvissuti a 12 e 24 mesi il 78% e il 52% rispettivamente, dei 100 pazienti in stadio B solo il 33% era vivo dopo 2 anni, fino ad arrivare ad appena un 7% di pazienti vivi a 2 anni di quei 19 in stadio C. Anche per questo score il log rank test rivelava una differenza significativa ($p = 0.008$) nella sopravvivenza a 2 anni tra lo stadio A vs B, il B vs C e tra lo stadio A vs C (52%, 33% e 7% rispettivamente).

Attraverso un approccio a tappe, abbiamo innanzitutto valutato, attraverso un'analisi univariata, la capacità di ciascuno di questi score di discriminare categorie di pazienti con significative differenze in termini di sopravvivenza (omogeneità dello score); per ciascuno score tale abilità è stata analizzata confrontando, attraverso il log rank test, le curve di sopravvivenza delle singole categorie, calcolate con il metodo di Kaplan-Meier.

Infine abbiamo comparato il potere predittivo di questi score per identificare quale risultasse più accurato nel predire la sopravvivenza, inserendo ciascun sistema di stadiazione all'interno di una regressione di Cox. (tabella 3)

In tale regressione sono state anche inserite le stesse variabili (legate all'epatopatia e al tumore) che avevamo precedentemente valutato e che erano risultate significativamente correlate alla prognosi.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Da tale analisi globale è emersa tra gli score prognostici la significatività del CLIP ($p=0.019$), e tra le variabili considerate, è stata confermata quella del Child ($p=0.007$) rispetto agli altri parametri.

5. Discussione

Nonostante i notevoli progressi compiuti nell'ambito dei programmi di screening per identificare precocemente nei pazienti affetti da epatopatia cronica la comparsa di noduli neoplastici, la prognosi dell'epatocarcinoma continua ad essere infausta.

L'importanza di una diagnosi ecografica precoce⁶⁸ si riflette fondamentalmente nella possibilità di utilizzare un trattamento "curativo" (resezione, trapianto, PEI, radiofrequenza, TACE), riducendo pertanto il numero di casi avanzati con prognosi pessima a breve termine. Infatti, le differenti opzioni terapeutiche possibili per questi pazienti, hanno dimostrato avere un impatto positivo sulla sopravvivenza soltanto se utilizzati per una malattia diagnosticata in stadio "early" (tumore < 5 cm con funzionalità epatica ancora preservata)⁶⁹

Alla luce di un impiego razionale e proficuo di questo tipo di trattamenti, nasce l'esigenza di disporre di un sistema di stadiazione che, applicato al momento della diagnosi, consenta di stratificare i pazienti, prevedere con accuratezza la prognosi, decidendo quale categoria di

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

pazienti possa trarre il maggior beneficio da un certo programma terapeutico.

Questo tipo di esigenza è particolarmente sentita soprattutto negli stadi precoci di malattia, quando cioè le chance terapeutiche sono più ampie ed è maggiore la sopravvivenza attesa.

Il disegno di un valido sistema di stadiazione si basa essenzialmente sull'identificazione di quelle variabili individuali che sono predittive della sopravvivenza per i pazienti con HCC.

La prima classificazione proposta, quella di Okuda (la prima ad includere tanto parametri legati alla neoplasia quanto quelli legati alla funzione epatica) disegnata su una popolazione con malattia in fase relativamente avanzata, si è presto rivelata inadeguata dato lo scarso potere predittivo negli stadi precoci. Essa inoltre è poco accurata nel definire l'estensione della malattia e non tiene conto di una serie di variabili legate alla neoplasia (soprattutto la trombosi portale, il coinvolgimento linfonodale e i valori dell'alfa-fetoproteina) che si sono dimostrate fortemente correlate alla prognosi soprattutto in fase iniziale ⁷⁰⁻⁷⁴

Negli anni più recenti , numerosi sistemi alternativi sono stati elaborati (CLIP, BCLC, JIS score, CUPI, Tokyo score), ma non è stato ancora raggiunto un unanime consenso su quale possa essere il più affidabile ed estesamente applicabile.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Molto probabilmente però tale difficoltà riflette la notevole eterogeneità clinica propria dell'epatocarcinoma, legata in parte ai differenti aspetti eziopatogenetici propri del tumore e alla incompleta conoscenza della sua storia naturale, in parte all'eterogeneità delle popolazioni in cui i differenti score vengono testati.

Il CLIP score proposto nel 1998 è stato costruito partendo da uno studio retrospettivo su una popolazione di 435 pazienti italiani e successivamente validato prospetticamente : esso utilizza come fattori prognostici indipendenti lo stadio di Child, le dimensioni della neoplasia, il numero delle lesioni, la presenza di trombosi portale e il valore dell'alfa-fetoproteina.

Tale score risulta rispetto all'Okuda più accurato nel predire la sopravvivenza dei pazienti soprattutto negli stadi precoci di malattia , individuando nel gruppo "early" pazienti con prognosi migliore rispetto a quella prevista per lo stadio I di Okuda (79% vs 68% di pazienti vivi ad un anno).

Già all'analisi univariata, infatti, tale score risulta un predittore prognostico notevolmente significativo ($p < 0.001$), e tale dato è confermato nella regressione multivariata di Cox.

Tale migliore potere discriminativo trova peraltro conferma in 2 ampi studi retrospettivi , esso comunque viene in parte perso negli stadi avanzati, dove le curve di sopravvivenza tendono a sovrapporsi.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Rispetto a questi ultimi studi comunque, il tasso di sopravvivenza riportato nella nostra popolazione risultava essere più basso, probabilmente a causa della più alta prevalenza di cirrosi al momento della diagnosi.

Il BCLC è stato costruito sulla base di un'analisi retrospettiva di diversi studi su pazienti con HCC in stadio precoce (stadio A), intermedio (stadio B) e avanzato-terminale (stadio C-D), ricercando per ognuno di essi le differenti variabili correlate alla prognosi. Esso risulta inoltre particolarmente utile nella pratica clinica fornendo una guida per la scelta delle differenti opzioni terapeutiche previste per ciascuno stadio.

In uno studio italiano, tale score è stato retrospettivamente⁶³ e prospettivamente⁷⁵ e considerato il miglior sistema prognostico per una coorte di pazienti trattata prevalentemente con terapia radicale.

La superiorità del potere predittivo del BCLC è stata anche dimostrata in un precedente lavoro del nostro gruppo⁷⁶ e ancor più recentemente⁶⁴ confrontata con altri sei differenti score in una popolazione americana di 239 pazienti, risultando come il più valido dal punto di vista del potere di stratificazione prognostica.

Nel nostro studio 15 pazienti sono stati sottoposti a resezione chirurgica, nessuno a trapianto di fegato, tutti comunque sono stati trattati con procedure locoregionali.

Nel nostro lavoro, tanto il CLIP quanto il BCLC risultano possedere, rispetto all'Okuda, un più accurato e valido potere prognostico,

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

consentendo di classificare i pazienti con epatocarcinoma non resecabile in distinti gruppi di rischio con differente sopravvivenza.

La superiorità di questi due sistemi è legata al fatto che essi includono tutti i predittori indipendenti di sopravvivenza (tanto quelli quelli legati al tumore quanto quelli legati alla funzione epatica) che avevamo, all'analisi uni e multi variata, individuato all'interno della nostra popolazione.

All'analisi secondo la regressione di Cox, il CLIP risulta possedere una migliore capacità di stratificazione prognostica dei pazienti, in modo particolare negli stadi precoci di malattia identificando pertanto un gruppo con migliore prognosi dopo la chemioembolizzazione.

I pazienti in stadio CLIP avanzato, infatti, risultano possedere un rischio significativamente ($p=0.019$) superiore (circa 14 volte) rispetto a quelli in stadio precoce di morire dopo trattamento nel corso del periodo di follow-up.

E' però il BCLC che (negli stadi intermedio- avanzati) possiede la migliore capacità di stratificazione dei pazienti con HCC : ciò potrebbe essere legato all'inclusione nello score della variabile "trombosi portale". Numerosi studi hanno infatti sottolineato come l' evidenza di invasione del compartimento vascolare è legata, indipendentemente dalla presenza di altri fattori prognostici negativi, ad una prognosi infausta in tali pazienti⁷⁷

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

La chemioembolizzazione transarteriosa, lungi all'essere un semplice trattamento palliativo in pazienti con HCC non resecabile, possiede un significativo e positivo impatto sulla sopravvivenza⁵⁴

In due recenti metanalisi^{29,78}, inoltre la chemioembolizzazione transarteriosa è risultata essere associata ad una più lunga sopravvivenza a 2 anni se applicata a candidati ideali, cioè a pazienti con una funzione epatica ancora preservata (come valutato dal Child e dal MELD), senza invasione vascolare o disseminazione extra-epatica.

Il Child e il Meld quindi, come confermato anche dal gruppo italiano⁷⁹, valutati concordemente nei pazienti con HCC con indicazione al trattamento TACE, servono ad identificare categorie di rischio da valutare con particolare attenzione. Ecco che, ancora una volta, appare cruciale una corretta selezione dei pazienti, attraverso la definizione di quelle che sono le variabili pre-trattamento capaci di influenzarne la prognosi e dunque la sopravvivenza. Si individueranno così i candidati che potranno trarre massimo beneficio da un certo tipo di intervento.

I risultati del nostro lavoro, appaiono in tal senso, in linea con questi dati: il Child è infatti risultato essere già all'analisi univariata un predittore prognostico indipendente di sopravvivenza ($p < 0.001$); tale risultato è stato poi confermato alla regressione di Cox: il Child ha mantenuto la sua significatività ($p = 0.007$) nel confronto con gli altri parametri inclusi.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

In modo particolare, i paziente in stadio B di Child presentano un rischio raddoppiato rispetto a quelli in stadio A, quindi con funzionalità epatica preservata. Tale score è inoltre incluso nel calcolo del CLIP che si è rivelato essere il sistema che meglio stratifica i pazienti negli stadi iniziali di malattia, discriminando pertanto proprio quella coorte che potrebbe trarre dalla TACE i maggiori vantaggi in termini di sopravvivenza.

Appare quindi evidente la necessità non solo di una validazione prospettica di tali score su popolazioni più ampie in differenti ed eterogenei Centri clinici , ma anche la definizione, attraverso ulteriori modelli di regressione multivariata, di nuovi strumenti per potenziare ed ottimizzare il potere predittivo e stratificativo di questi sistemi per i pazienti con epatocarcinoma.

6. Conclusioni

In conclusione nel nostro studio, effettuato su una popolazione di pazienti con HCC diagnosticato in uno stadio precoce-intermedio, sia il CLIP che il BCLC offrono, rispetto all'Okuda, il vantaggio di identificare diversi gruppi di rischio e possono pertanto costituire un valido criterio nella scelta del trattamento più idoneo al singolo paziente, fornendo quindi ciascuno un contributo significativo e indipendente nel predire la prognosi.

E' però il CLIP che, tra tutti, ha mostrato una maggiore accuratezza prognostica in termini di sopravvivenza.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

TABELLE E FIGURE

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Tabella 1 **Analisi univariata**

Parametri	p
Fosfatasi Alcalina	0.03
Cirrosi	0.028
Invasione vascolare (SI/NO)	0.01
Numero dei noduli (Singolo/multiplo)	0.07
Child	<0.001

Tabella 2 **Analisi multivariata**

Parametri	Coefficiente di regressione (β)	p
Fosfatasi Alcalina	1.001	0.002
Numero dei noduli	1.67	0.015
Invasione vascolare (SI/NO)	3.24	<0.001
Child	1.125	0.007

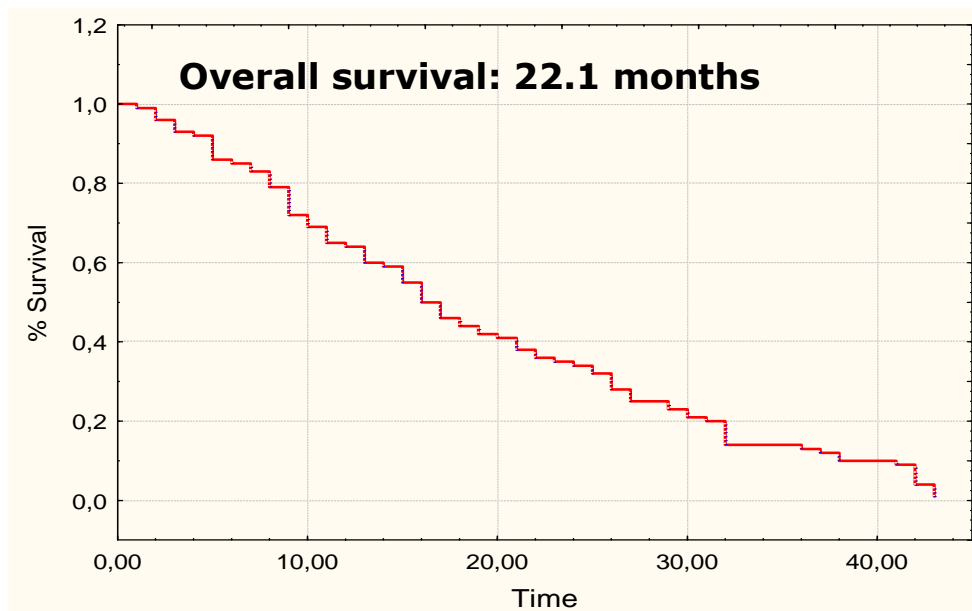
Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Tabella 3 **Cox regression**

Variabili nella regressione	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0%	
			Limite inferiore	Limite superiore
Età minore di 66 anni		1		
Età maggiore di 66 anni	0,808	1,051	0,705	1,565
1 nodulo		1		
2 noduli	0,039	,565	0,328	,973
3 noduli	0,602	1,258	0,532	2,976
Oltre 3 noduli	0,532	1,197	0,681	2,104
Genere maschile		1		
Genere femminile	0,373	1,274	0,748	2,170
Okuda I		1		
Okuda II	0,338	0,754	0,423	1,345
CHILD A		1		
CHILD B	0,007	1,785	1,168	2,729
CHILD C	0,093	3,410	0,814	14,291
CLIP e		1		
CLIP int	0,026	1,819	1,075	3,077
CLIP Ad	0,019	14,918	1,572	141,616
BCLC A		1		
BCLCB	0,29	1,305	0,794	2,145
	3			
BCLCC	0,088	1,700	0,923	3,130

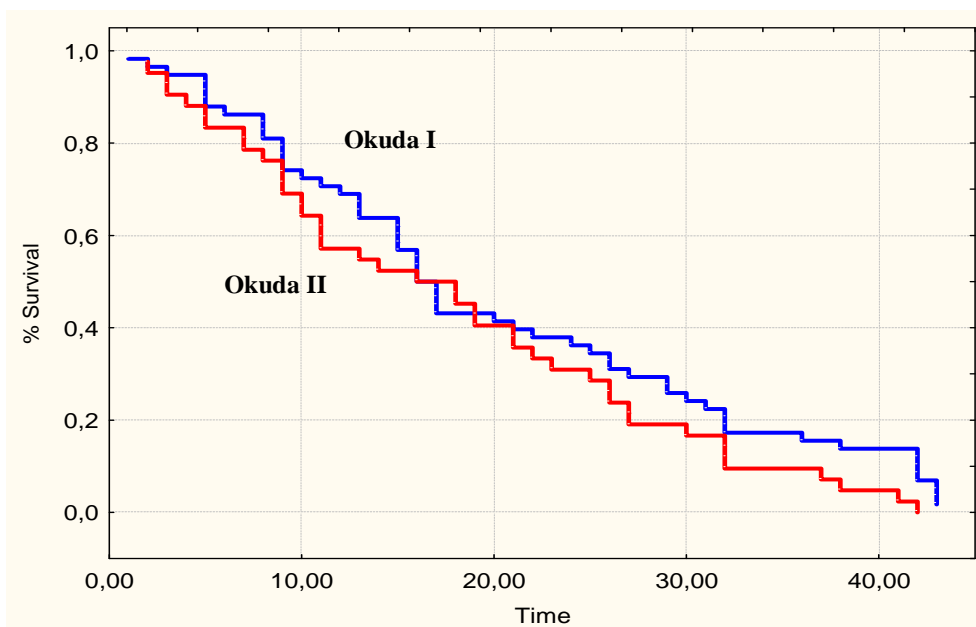
Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Figura 1 **Sopravvivenza totale dei pazienti in studio**



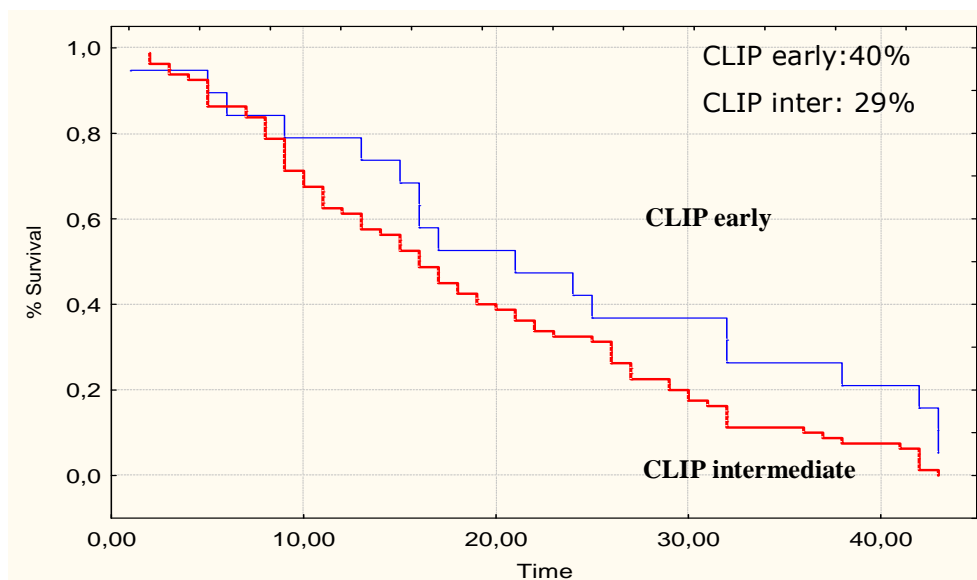
Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Figura 2 Okuda staging system



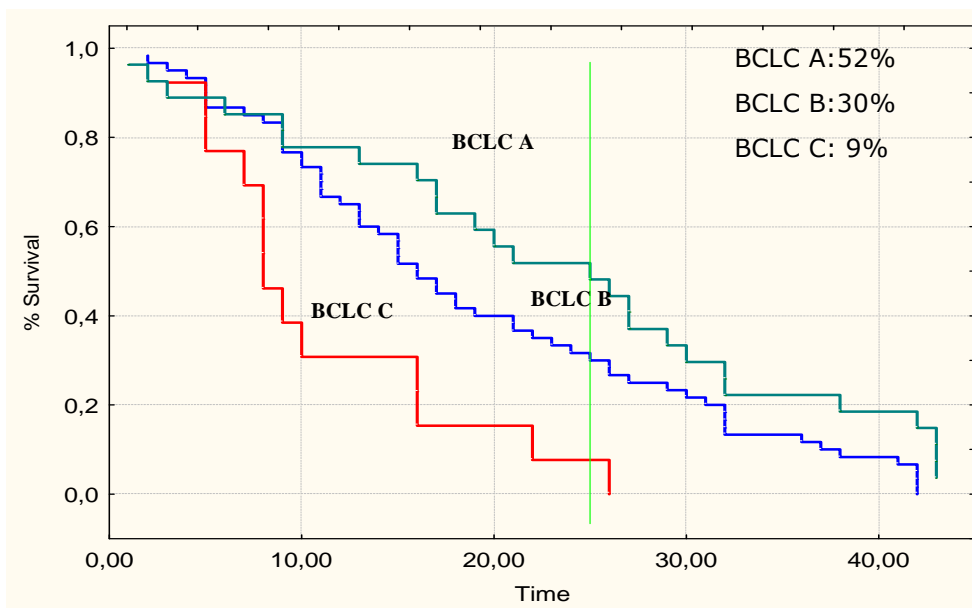
Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Figura 3 **CLIP staging system**



Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Figura 4 **BCLC staging system**



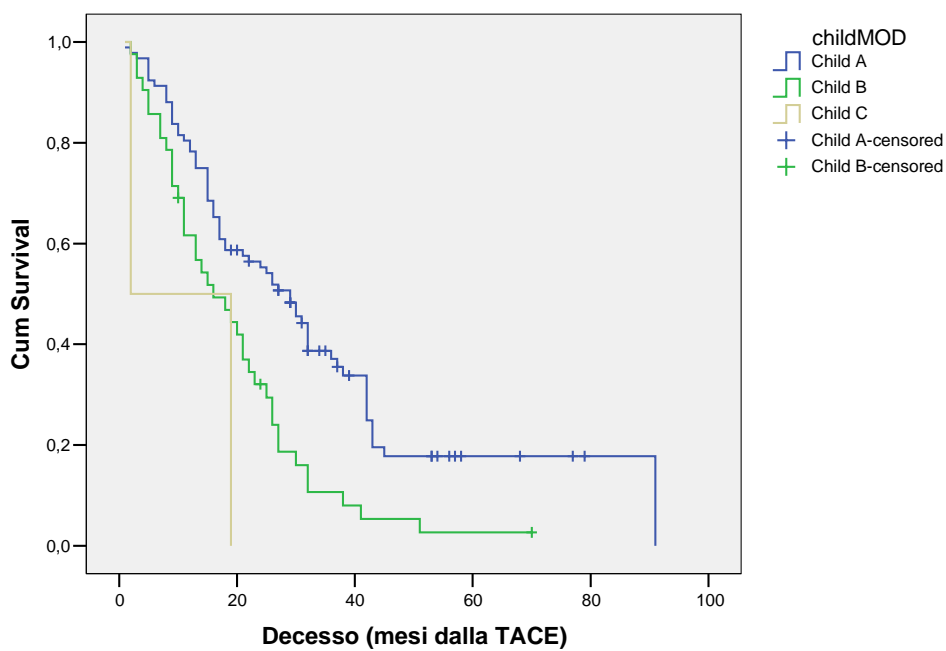
Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Figura 5

Kaplan-Meier per Child

	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	15,498	0,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	11,854	0,003

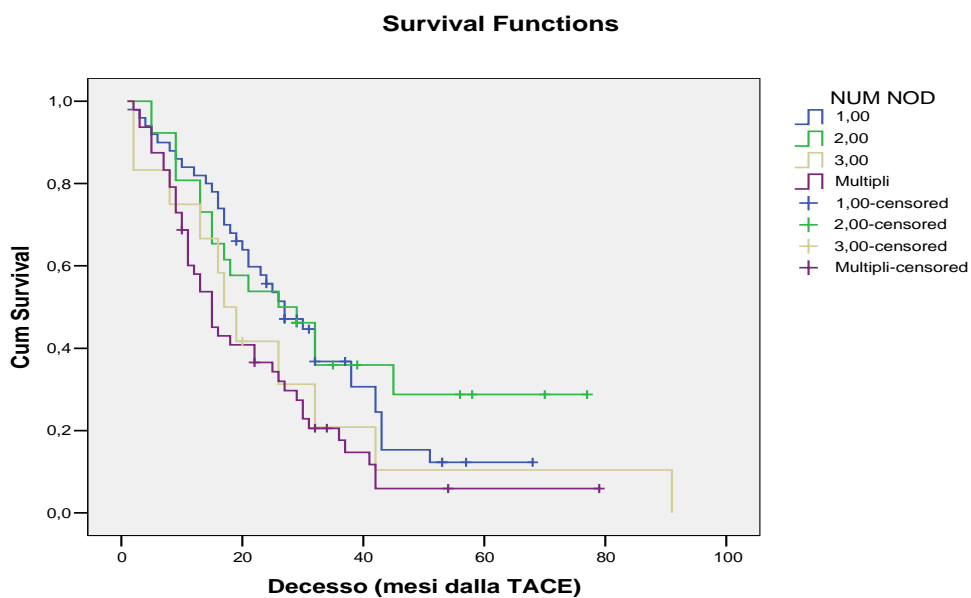
Survival Functions



Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Figura 6 **Kaplan-Meier per Numero di Noduli**

	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,106	0,028
Breslow (Generalized Wilcoxon)	8,778	0,032



Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

BIBLIOGRAFIA

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001 Oct 15;94(2):153-6
2. Bosch X, Ribes J, Borrás J, Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 271-85
3. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Chen TJ, Pao CC Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. *Gastroenterology*. 1986 Feb;90(2):263-7.
4. Tanaka Y, Hanada K, Mizokami M, Yeo AE, Shih JW, Gojobori T, Alter HJ A comparison of the molecular clock of hepatitis C virus in the United States and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the United States will increase over the next two decades. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Nov 26;99(24):15584-9. Epub 2002 Nov 18.
5. Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, Lin ZY, Ma ZC, Ye SL, Wu ZQ, Fan J, Qin LX, Zheng BH. Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2001 Apr 15;91(8):1479-86
6. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez-Tapias JM, Ventura M, Vall M, Bruguera M, Bru C, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet*. 1989 Oct 28;2(8670):1004-6.
7. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, Donato MF, Piva A, Di Carlo V, Dioguardi N. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1991 Sep 5;325(10):675-80.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

8. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med.* 1993 Jun 24;328(25):1797-801
9. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet.* 1981 Nov 21;2(8256):1129-33
10. Colombo M. Risk group and preventive strategies. In : Berr F, Bruix J, Hausse J et al., eds. *Malignant liver tumors: basic concepts and clinical management.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers BV and Falk Foundation, 2003: 67-74
11. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, Christensen E, Krogsgaard K, Degos F, Carneiro de Moura M, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology.* 1995 Jan;21(1):77-82
12. 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
13. Lencioni R, Cioni D, Bartolozzi C. Tissue harmonic and contrast-specific imaging: back to gray scale in ultrasound. *Eur Radiol.* 2002 Jan;12(1):151-65. Epub 2001 Sep 6
14. 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

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

15. Hayashi M, Matsui O, Ueda K, Kawamori Y, Gabata T, Kadoya M. Progression to hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation with intranodular blood supply evaluated with CT during intraarterial injection of contrast material. *Radiology*. 2002 Oct;225(1):143-9.
16. Lim JH, Kim EY, Lee WJ, Lim HK, Do YS, Choo IW, Park CK. Regenerative nodules in liver cirrhosis: findings at CT during arterial portography and CT hepatic arteriography with histopathologic correlation. *Radiology*. 1999 Feb;210(2):451-8
17. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002 Mar;35(3):519-24.
18. 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
19. Aii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, Makuuchi M, Nakamura Y, Okita K, Yamada R. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology*. 2000 Dec;32(6):1224-9.
20. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S3-8
21. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Okada S, Takayasu K, Yamasaki S. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology*. 1998 Nov;28(5):1241-6.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

22. Sakamoto M, Hirohashi S. Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma: multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol*. 1998 Oct;28(10):604-8
23. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003 Dec 6;362(9399):1907-17
24. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1434-40
25. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996 Oct;111(4):1018-22.
26. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985 Aug 15;56(4):918-28
27. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38
28. Llovet JM, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol*. 2003;38 Suppl 1:S136-49
29. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):429-42.
30. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, Pompili M, Brunello F, Lazzaroni S, Torzilli G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

term results of percutaneous ethanol injection Radiology. 1995 Oct;197(1):101-8

31. Lencioni R, Pinto F, Armillotta N, Bassi AM, Moretti M, Di Giulio M, Marchi S, Uliana M, Della Capanna S, Lencioni M, Bartolozzi C. Long-term results of percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a European experience. Eur Radiol. 1997;7(4):514-9.
32. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L, Paties CT, Silverman DE, Buscarini L. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. AJR Am J Roentgenol. 1996 Sep;167(3):759-68
33. Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, Vallisa D, Quaretti P, Rocca A. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. Eur Radiol. 2001;11(6):914-21.
34. Sato S, Shiratori Y, Imamura M, Teratani T, Obi S, Koike Y, Imai Y, Yoshida H, Shiina S, Omata M. Power Doppler signals after percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma predict local recurrence of tumors: a prospective study using 199 consecutive patients. J Hepatol. 2001 Aug;35(2):225-34
35. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Sakamoto M, Hirohashi S, Ohashi Y, Kakizoe T. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. Lancet. 2000 Sep 2;356(9232):802-7
36. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S. Surgery for small liver cancers. Semin Surg Oncol. 1993 Jul-Aug;9(4):298-304

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

37. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Minagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 2003 Feb;38(2):200-7
38. Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, Chan AT, Yeo W, Mok TS, Yu SC, Leung NW, Johnson PJ. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet.* 1999 Mar 6;353(9155):797-801
39. Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, Imamura M, Obi S, Sato S, Koike Y, Yoshida H, Omata M. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med.* 2003 Feb 18;138(4):299-306.
40. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, Settmacher U, Neuhaus P. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology.* 2001 May;33(5):1080-6.
41. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):311-22.
42. Wayne JD, Lauwers GY, Ikai I, Doherty DA, Belghiti J, Yamaoka Y, Regimbeau JM, Nagorney DM, Do KA, Ellis LM, Curley SA, Pollock RE, Vauthey JN. Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas. *Ann Surg.* 2002 May;235(5):722-30; discussion 730-1
43. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, Merion R, Wolfe R, Turcotte J, Teperman L; UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl.* 2002 Sep;8(9):851-8

44. Todo S, Furakawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg.* 2004 Sep;240(3):451-9; discussion 459-61
45. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, Brú C, Bruix J; Barcelona Clínic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2004 Dec;40(6):1352-60
46. 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 Jan;27(1):67-72.
47. Livraghi T, Meloni F, Morabito A, Vettori C. Multimodal image-guided tailored therapy of early and intermediate hepatocellular carcinoma: long-term survival in the experience of a single radiologic referral center. *Liver Transpl.* 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S98-106
48. Vilana R, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Solé M, Rodés J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1992 Aug;16(2):353-7.
49. Ishii H, Okada S, Nose H, Okusaka T, Yoshimori M, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Hirohashi S. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. *Cancer.* 1996 May 1;77(9):1792-6.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

50. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology*. 1999 Mar;210(3):655-61
51. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, Laubenberger J, Zuber I, Blum HE, Bartolozzi C. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 2003 Jul;228(1):235-40. Epub 2003 May 20
52. Villa E, Moles A, Ferretti I, Buttafoco P, Grottola A, Del Buono M, De Santis M, Manenti F. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology*. 2000 Aug;32(2):233-8.
53. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montañá X, Brú C, Ayuso MC, Vilana R, Rodés J. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology*. 1998 Jun;27(6):1578-83.
54. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J; Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1734-9
55. Bartolozzi C, Lencioni R, Armillotta N. [Combined treatment of hepatocarcinoma with chemoembolization and alcohol administration. Long-term results] *Radiol Med (Torino)*. 1997 Jul-Aug;94(1-2):19-23.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

56. Tangkijvanich P, Mahachai V, Suwangool P, Poovorawan Y. Gender difference in clinicopathologic features and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2004 Jun 1;10(11):1547-50
57. Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer.* 2000 Feb 1;88(3):538-43
58. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology.* 1998 Sep;28(3):751-5
59. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):840-5
60. Levy I, Sherman M; Liver Cancer Study Group of the University of Toronto Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut.* 2002 Jun;50(6):881-5.
61. Ueno S, Tanabe G, Sako K, Hiwaki T, Hokotate H, Fukukura Y, Baba Y, Imamura Y, Aikou T. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program Hepatology.* 2001 Sep;34(3):529-34
62. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, Lau JT, Yu SC, Johnson PJ. 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 Mar 15;94(6):1760-9.

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

63. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagioli S, D'Amico F, Ciarleglio FA, Boccagni P, Brolese A, Zanus G, D'Amico DF. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol.* 2004 Jan;40(1):124-31
64. 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 Apr;41(4):707-16
65. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2002 May;122(6):1609-19.
66. Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, Kasugai H, Sasaki Y, Matsunaga T. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology.* 2004 Dec;40(6):1396-405
67. Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Yamaguchi A, Isogai M, Kaneoka Y, Washizu J. Comparison of the usefulness of three staging systems for hepatocellular carcinoma (CLIP, BCLC, and JIS) in Japan. *Am J Gastroenterol.* 2005 Aug;100(8):1764-71
68. Solmi L, Primerano 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 Jun;91(6):1189-94
69. Johnson PJ. Hepatocellular carcinoma: is current therapy really altering outcome? *Gut.* 2002 Oct;51(4):459-62
70. Poon RT, Ng IO, Fan ST, Lai EC, Lo CM, Liu CL, Wong J. Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: a

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predire la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

study of a prospective cohort. *J Clin Oncol.* 2001 Jun 15;19(12):3037-44

71. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Cancer.* 1994 Nov 15;74(10):2772-80
72. Terris B, Laurent-Puig P, Belghitti J, Degott C, Hénin D, Fléjou JF. Prognostic influence of clinicopathologic features, DNA-ploidy, CD44H and p53 expression in a large series of resected hepatocellular carcinoma in France. *Int J Cancer.* 1997 Dec 19;74(6):614-9.
73. Hanazaki K, Kajikawa S, Koide N, Adachi W, Amano J. Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma with hepatitis C viral infection: univariate and multivariate analysis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Apr;96(4):1243-50
74. Pompili M, Rapaccini GL, Covino M, Pignataro G, Caturelli E, Siena DA, Villani MR, Cedrone A, Gasbarrini G. Prognostic factors for survival in patients with compensated cirrhosis and small hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer.* 2001 Jul 1;92(1):126-35
75. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, Neri D, Boccagni P, Srsen N, D'Amico F, Ciarleglio FA, Brida A, D'Amico DF Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol.* 2006 Apr;44(4):723-31. Epub 2006 Jan 24.
76. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, Rapaccini GL, Gasbarrini G Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP,

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut*. 2005 Mar;54(3):411-8.

77. Cedrone A, Rapaccini GL, Pompili M, Aliotta A, Trombino C, De Luca F, Caturelli E, Caputo S, Gasbarrini G. Portal vein thrombosis complicating hepatocellular carcinoma. Value of ultrasound-guided fine-needle biopsy of the thrombus in the therapeutic management. *Liver*. 1996 Apr;16(2):94-8
78. Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, Andreone P, Craxì A, Cottone M. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2002 Jul;224(1):47-54
79. Testa R, Testa E, Giannini E, Botta F, Malfatti F, Chiarbonello B, Fumagalli A, Polegato S, Podesta E, Romagnoli P, Risso D, Cittadini G, De Caro G. Trans-catheter arterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma in patients with viral cirrhosis: role of combined staging systems, Cancer Liver Italian Program (CLIP) and Model for End-stage Liver Disease (MELD), in predicting outcome after treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jun 15;17(12):1563-9

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile

Attualità dell'impiego dei differenti sistemi di stadiazione nel predirre la sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma non resecabile