

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in Fisiopatologia Epatodigestiva.....

Ciclo XXI.....

**L'EPATOCARCINOMA NELL'EPOCA DELLO  
SCREENING ECOGRAFICO: I DATI DI UN'AMPIA  
CASISTICA MONOCENTRICA**

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Francesco Di Mario

Tutor:

Chiar.mo Prof. Fabio Fornari

Dottorando:Dott. Giuseppe Comparato

## INDICE

RIASSUNTO	pag. 2
INTRODUZIONE	pag. 4
Incidenza e fattori di rischio	pag. 4
Fattori predittivi di HCC in cirrosi	pag. 8
Storia naturale della malattia	pag. 8
Quadro istologico della neoplasia iniziale	pag. 10
Screening e sorveglianza	pag. 11
SCOPO DELLA TESI	pag. 14
MATERIALI E METODI	pag. 15
Pazienti	pag. 15
Metodi	pag. 15
Analisi statistica	pag. 18
RISULTATI	pag. 20
DISCUSSIONE	pag. 25
FIGURE, TABELLE, GRAFICI	pag. 27
BIBLIOGRAFIA	pag. 37

## RIASSUNTO

**Introduzione:** recenti dati epidemiologici dimostrano il progressivo incremento dell'incidenza del carcinoma epatocellulare (HCC) nei paesi industrializzati. La cirrosi epatica rappresenta, a livello mondiale, il più importante fattore di rischio; l'incidenza maggiore si associa alle forme post-epatitiche da HCV seguite da quelle da HBV. Indipendentemente dall'eziologia della cirrosi età avanzata, sesso maschile, severità dell'epatopatia sono importanti fattori predittivi di HCC. Caratteristiche che contraddistinguono l'epatocarcinoma sono l'origine multicentrica e la coesistenza con una malattia epatica cronica. Le dimensioni del nodulo modificano la prognosi e condizionano la terapia. I programmi di sorveglianza, oggetto di continue discussioni, permettono diagnosi precoci; l'ecografia è il mezzo migliore e dovrebbe essere eseguita ogni 6 mesi.

**Scopo della tesi:** riportare i dati epidemiologici e clinici di un'ampia casistica di pazienti affetti da epatocarcinoma seguiti, dal momento della diagnosi in poi, in un unico centro in cui operano medici che condividono le stesse linee guida diagnostico-terapeutiche. In questa realtà la stabilizzazione della patologia cirrotica e la cura delle sue complicanze, così determinanti in termini di sopravvivenza, vengono combinate con il trattamento specialistico della patologia tumorale.

**Materiali e metodi:** studio monocentrico retrospettivo condotto su 328 pazienti cirrotici con HCC consecutivamente ricoverati presso l'U.O. di Gastroenterologia ed Epatologia, Ospedale "G. da Saliceto" Piacenza, nel periodo 2000-2006 e suddivisi in due gruppi a seconda che la diagnosi di HCC sia avvenuta occasionalmente o nell'ambito di un programma di sorveglianza. Di ciascun paziente sono stati raccolti i seguenti dati: sesso, età, storia di abuso etilico, eziologia e severità della cirrosi, presenza di complicanze quali trombosi portale, ascite, varici esofagee e/o gastriche, comorbilità, valore sierico di alfafetoproteina e bilirubina totale, terapia e follow up. Delle lesioni tumorali sono stati valutati il numero, le dimensioni, l'aspetto ecografico e l'esito della biopsia quando eseguita. Su tali dati sono state costruite tabelle di analisi descrittiva ed analisi di confronto tra variabili e sono state elaborate curve di sopravvivenza.

**Risultati:** casistica di 328 pazienti (195/133 M/F, età media 70.7 anni, range 36-94 anni) portatori di cirrosi epatica post-epatitica da HCV nel 78.3% dei casi, da HBV nel 5.5%, da co-infezione HCV/HBV nel 3.8%, post-etilica nell'11.2%. Il 69.5% dei pazienti era in stadio A di Child, il 30.5% in stadio B-C; questi ultimi presentavano una sopravvivenza significativamente ( $p=0.00001$ ) minore rispetto ai pazienti in stadio A. Ascite era presente nel 18.3% dei casi, varici esofagee nel 51.5% (52.6% F1), gastriche nel 5%, trombosi portale nel 12.7%. I 132 casi (40.2%) diagnosticati al di fuori di un programma di sorveglianza mostravano una sopravvivenza significativamente ( $p<0.001$ ) minore e si associavano a tumori più estesi e a stadi di cirrosi più avanzati. Il 54.6% dei pazienti presentava una lesione singola, il 45.7% di piccole dimensioni ( $<3$  cm), il 54% ad ecostruttura ipoecogena. I 66 pazienti (20.1%) non trattati, per tumore avanzato e cirrosi scompensata, mostravano una sopravvivenza nettamente ridotta ( $p< 0.0001$ ) rispetto a quelli che avevano ricevuti i seguenti trattamenti: radiofrequenza 29.9%, alcolizzazione 6.4%, chemioembolizzazione 13.1%, terapie combinate 23.8%, chirurgia (resettiva + trapianto) 6.7%. Il follow up medio è di 23.2 mesi. La sopravvivenza globale a 1 anno è del 74%, a 3 anni del 47%.

**Discussione:** i programmi di sorveglianza permettono di diagnosticare precocemente noduli di epatocarcinoma in pazienti cirrotici con l'opportunità di accedere a molteplici strategie terapeutiche che combinate con la stabilizzazione della patologia cirrotica influenzano la sopravvivenza in modo significativo.

## INTRODUZIONE

Il carcinoma epatocellulare (hepatocellular carcinoma, HCC) rappresenta circa l'85% dei tumori epatici maligni ed è per frequenza il quinto tumore nell'uomo ed il nono nella donna. Esistono aree ad elevata (Asia ed Africa), media (bacino del mediterraneo) e bassa incidenza (Nord Europa e Nord America). Nell'ultimo decennio, tuttavia, studi epidemiologici hanno evidenziato un incremento di mortalità per HCC sia in Europa che negli Stati Uniti: nel Regno Unito sono stati stimati circa 1.500 morti l'anno per HCC (1) mentre negli USA dal 1980 al 1995 l'incidenza globale di tale patologia si è incrementata del 70% (2). In Italia la stima approssimativa è di circa 12.000 nuovi pazienti l'anno (3).

A livello mondiale l'80-90% dei pazienti con HCC è affetto da cirrosi epatica che rappresenta il più importante fattore di rischio; la mortalità per cirrosi appare globalmente stazionaria o in decremento verosimilmente per la migliore gestione clinica delle complicanze con conseguente allungamento della sopravvivenza del paziente che diviene così a più elevato rischio di sviluppare HCC.

Nel nostro paese, nell'88% dei casi, l'infezione virale rappresenta l'eziologia della cirrosi su cui si sviluppa il carcinoma epatocellulare: si tratta di infezione da HCV nel 71,1% dei casi, da HBV nell'11,5%, da entrambi i virus nel 5,3%. Seguono come incidenza l'abuso etilico e molto più raramente, l'emocromatosi ereditaria e la cirrosi biliare primitiva (3).

### ***Incidenza e fattori di rischio***

Una migliore conoscenza dei fattori di rischio individuali per lo sviluppo di HCC è fondamentale per guidare scelte di prevenzione e adeguate strategie di sorveglianza clinica. L'incidenza dell'epatocarcinoma in relazione all'eziologia della cirrosi è stata recentemente valutata in una revisione della letteratura che ha selezionato studi longitudinali in lingua inglese (4); al fine di conoscere la storia naturale della malattia sono stati presi in considerazione solo i casi in cui non erano stati eseguiti trattamenti specifici né della cirrosi stessa né, precedentemente, delle infezioni virali croniche da HBV e/o HCV che l'avevano determinata. L'incidenza, riportata come incidenza

cumulativa a 5 anni, per una valutazione immediata del rischio assoluto del paziente, è stata stimata come segue: per cirrosi compensata da HCV 17% in Europa e Stati Uniti e 30% in Giappone; per cirrosi compensata da HBV 10% in Europa e 15% nel Sud Est Asiatico. Il maggior rischio evidenziato in Giappone non sembra imputabile a differenti caratteristiche demografiche dei pazienti ma verosimilmente a fattori ambientali o dell'ospite non ancora identificati. Uno studio collaborativo europeo denominato EUROHEP (5) ha osservato che circa la metà dei soggetti affetti da HCC non ha presentato segni di scompenso epatico precedentemente o al momento della diagnosi di neoplasia. E' di fatto evidenza comune che l'epatocarcinoma che insorge nel contesto di una cirrosi compensata è generalmente silente dal punto di vista clinico.

I fattori che influenzano la progressione ad HCC nella *cirrosi compensata da HCV* si possono differenziare come segue (6):

✓ Fattori correlati all'ospite:

- età al momento della diagnosi di cirrosi: se > 55 anni si ha un incremento del rischio da 2 a 4 volte;
- sesso maschile: incremento del rischio da 2 a 3 volte;
- severità della cirrosi alla presentazione (modesto aumento della bilirubinemia, piastrinopenia e segni clinici di malattia epatica quali spider naevi e/o eritema palmare)(5);
- età al momento dell'infezione da HCV: rischio cumulativo a 5 anni del 14% nei pazienti trasfusi a 50 anni o oltre, rispetto al 2% dei pazienti trasfusi in età più giovane (6);
- co-morbilità: porfiria cutanea tarda (incrementa di 2 volte il rischio di sviluppare HCC), sovraccarico di ferro (ruolo prognostico controverso), steatosi epatica (favorisce la progressione della fibrosi), diabete mellito ed obesità (evidenze crescenti suggeriscono un ruolo di queste due condizioni come fattori di rischio per

l'HCC indipendentemente dalla contemporanea presenza di cirrosi HCV, HBV o alcol correlate)(7).

✓ Fattori correlati al virus:

- coinfezione manifesta HCV/HBV: il rischio aumenta da 2 a 6 volte rispetto a pazienti cirrotici con una sola infezione;
- coinfezione occulta HCV/HBV (presenza dell'HBV-DNA nel siero e/o nel fegato in assenza di HBsAg nel siero);
- coinfezione HCV/HIV: l'HCC insorge in età più giovane dopo un periodo più breve di infezione da HCV.

✓ Fattori esterni:

- Abuso etilico (> 60-80 g/die): incrementa il rischio di sviluppare HCC nel paziente con cirrosi HCV correlata da 2 a 4 volte.

In modo simile a quanto avviene nella cirrosi da HCV, la maggior parte dei pazienti con *cirrosi compensata da HBV* su cui si sviluppa un epatocarcinoma non ha presentato segni di scompenso epatico in precedenza o al momento di tale complicanza. Anche in questo caso più fattori possono influenzare la progressione ad HCC.

✓ Fattori correlati all'ospite:

- età alla diagnosi: se l'età alla diagnosi di cirrosi da HBV è superiore a 50 anni il rischio di sviluppare HCC aumenta di circa 4 volte;
- severità della malattia alla presentazione: evidenza simile a quanto scritto per la cirrosi HCV correlata.

✓ Fattori correlati al virus:

- replicazione dell'HBV durante l'osservazione: elevati livelli di replicazione del virus (HBV-DNA > 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> copie/ml o HBeAg +) alla diagnosi di cirrosi sono predittivi di HCC. La persistenza o la soppressione della replicazione dell'HBV durante l'osservazione hanno un rilevante valore prognostico sul rischio di HCC. Infatti i

pazienti con cirrosi compensata che vanno incontro ad eliminazione dell'HBsAg, a soppressione dell'HBV-DNA nel siero, a normalizzazione delle transaminasi ed eventualmente ad eliminazione dell'HBsAg hanno un basso rischio di sviluppare un epatocarcinoma;

- coinfezione da HDV;
- coinfezione da HCV.

✓ Fattori esterni:

- abuso etilico: incrementa il rischio di circa 3 volte;
- contaminanti ambientali: l'aflatossina, micotossina che contamina il cibo conservato in ambienti umidi, è particolarmente comune in alcune aree africane ed asiatiche ed induce specifiche mutazioni genomiche che favoriscono il processo di carcinogenesi principalmente in soggetti con infezione da HBV. In regioni ad elevata endemia per infezione da HBV l'esposizione anche a dosi modeste di aflatossina sembra triplicare il rischio di HCC nei pazienti HBsAg positivi.

L'alcol è un ben noto fattore di rischio per cirrosi epatica ed HCC. E' nota infatti l'azione sinergica dell'abuso etilico con l'infezione da HBV e/o HCV nell'indurre lo sviluppo di HCC. Studi pubblicati in letteratura (8) mostrano che la presenza di cirrosi aumenta il rischio di HCC tra gli alcolisti di circa 10 volte; queste osservazioni avvalorano l'ipotesi che l'alcol dapprima causi la cirrosi che predispone di per sé allo sviluppo di HCC.

Patologie non comuni che possono complicarsi con l'insorgenza di HCC sono le seguenti: *emocromatosi ereditaria* (incidenza cumulativa di HCC a 5 anni del 21%), *malattia di Wilson* (rara progressione ad HCC e solo nelle forme evolute in cirrosi), *deficit di alantitripsina* (in questi pazienti la presenza di infezione da HCV e/o HBV riveste un ruolo importante nello sviluppo di cirrosi che progredisce ad HCC rispetto al disordine metabolico in sé), *cirrosi biliare primitiva* (incidenza cumulativa a 5 anni del 4% ma solo nelle forme avanzate in stadio III-IV di malattia), *colangite sclerosante primitiva* (sviluppo di HCC infrequente e solo nelle forme avanzate di



malattia con quadro epatico di cirrosi), *epatite autoimmune* (incidenza di HCC rara in assenza di infezione da HCV e/o HBV), *cirrosi criptogenetica* (diversi studi in letteratura hanno correlato la steatoepatite non alcolica con la cirrosi criptogenetica e l'HCC; tuttavia i pochi dati a disposizione suggeriscono che l'incidenza di HCC nella cirrosi correlata a steatoepatite non alcolica sia molto bassa)(9).

### ***Fattori predittivi di HCC in cirrosi***

L'età più avanzata e il sesso maschile si associano ad un aumentato rischio di HCC in pazienti con cirrosi ad eziologia differente. L'età avanzata potrebbe riflettere una più lunga durata della cirrosi; il sesso maschile una verosimile maggiore esposizione a fattori ambientali quali alcol e virus o un effetto degli androgeni favorente la carcinogenesi.

Pazienti con cirrosi in *stadio Child-Pugh* avanzato hanno un più elevato rischio di sviluppare HCC. Studi longitudinali di coorti di pazienti affetti da cirrosi a varia eziologia hanno dimostrato che il rischio di HCC era aumentato di 3 volte nei pazienti in classe B/C rispetto a quelli in classe A di Child-Pugh. Infine, l'*attività di malattia epatica*, indicata da ipertransaminasemia e/o da flogosi e necrosi alla biopsia epatica si associa ad un più elevato rischio di HCC (9).

### ***Storia naturale della malattia***

Conoscere la storia naturale di un tumore è una premessa indispensabile per valutare nel modo più corretto la prognosi ed offrire al paziente la migliore gestione terapeutica. La storia naturale dell'epatocarcinoma nella sua forma precoce è poco nota; questo, unitamente alla sua caratteristica di patologia multicentrica ed alla coesistenza con la cirrosi fanno sì che, pur essendo uno dei tumori più diffusi al mondo, l'HCC e la sua gestione siano oggetto di ricerche e ampie discussioni tra esperti. In passato molti studi riportavano sopravvivenze brevi, di pochi mesi dall'inizio dei sintomi, ma, troppo spesso, si trattava di diagnosi tardive e di pazienti con cirrosi scompenstate in stadio avanzato. Inoltre, la modesta accuratezza diagnostica di allora comportava una sotto-stadiazione del quadro neoplastico alla diagnosi con ripresa di malattia in tempi brevi. In seguito, alcuni studi con valutazione retrospettiva hanno iniziato a porsi il problema della reale storia

naturale del paziente con tumore non avanzato e pur riportando percentuali di sopravvivenza a 3 anni tra loro discordanti (rispettivamente del 64%, 30% e 13%)(10-12) hanno dimostrato che i dati pubblicati in precedenza erano falsati da diagnosi troppo avanzate. Il passo successivo, comparare la sopravvivenza del paziente non trattato a quella del paziente sottoposto a resezione chirurgica, è stato affrontato in un interessante studio retrospettivo che in modo inatteso ha riportato nel primo gruppo una sopravvivenza a 2 anni del 50% rispetto al 39% dei pazienti resecati (13). Questa osservazione ha aperto la discussione sulla necessità di stabilire dei criteri precisi prima di esporre il paziente ad un intervento che poteva non solo non migliorare ma addirittura peggiorare la sopravvivenza e che, spesso, era gravato da elevata mortalità (grave insufficienza epatica post chirurgica). L'affinarsi delle tecniche chirurgiche, l'accurata selezione del paziente e soprattutto l'attenzione al buon compenso epatico, l'avvento di terapie alternative poco invasive ma efficaci come i trattamenti percutanei hanno, negli anni successivi, interrotto, per motivi etici, studi di confronto tra pazienti trattati e non. Interessante è stato il risultato di due studi prospettici e randomizzati che hanno riportato la sopravvivenza di pazienti non trattati con presentazione non resecabile del tumore. Nel primo studio (14), che ha seguito un gruppo di pazienti come controllo verso un gruppo trattato con chemioembolizzazione transarteriosa (TACE), la sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni è stata in modo inatteso lunga cioè rispettivamente dell'80, 50 e 16%. Nel secondo studio la sopravvivenza è stata sostanzialmente sovrapponibile cioè del 72, 38 e 20% (15).

Una caratteristica che contraddistingue l'HCC e che ne condiziona obbligatoriamente la prognosi è *l'origine multicentrica*. Se si esclude il trapianto epatico, che rappresenta l'unico trattamento risolutivo, la prognosi dopo qualsiasi altro trattamento, resettivo o non, è sempre penalizzata dall'insorgenza di nuovi noduli con clonalità differente che compaiono in segmenti diversi dal quello del primo tumore. Uno studio recente (16) ha dimostrato che già nel 50% dei casi resecati per tumore in stadio precoce è osservabile una multicentricità microscopica misconosciuta e che entro 5 anni il 93% di questi pazienti presenterà una ripresa clinica di malattia. Un altro fattore determinante è la *variabilità del tempo di raddoppiamento* del tumore. E' stato osservato infatti che

questo può presentare ampie fluttuazioni non solo tra pazienti differenti ma anche nello stesso tumore con una media che può variare da 27 a 605 giorni (11). Nella gestione del paziente con HCC è necessario sempre tenere conto che la malattia neoplastica coesiste con una malattia epatica cronica che interagisce sulla prognosi come variabile indipendente. A seconda dello stadio una patologia prevarrà sull'altra. Se l'aspettativa di vita legata al grado di funzione epatica viene giudicata inferiore a quella della storia naturale del tumore, il trattamento è da considerarsi inutile se non dannoso in quanto può comportare una anticipazione dell'insufficienza epatica. Nei casi dubbi è doveroso un attento bilancio del rapporto rischio-beneficio. Uno studio esemplificativo a questo riguardo è stato effettuato dalla Liver Unit of Barcelona che ha retrospettivamente suddiviso i propri pazienti operati per tumore singolo di diametro < 5 cm in funzione di due parametri noti al momento dell'intervento: pressione portale e valore di bilirubina nel siero. La sopravvivenza globale a 5 anni è risultata del 51%, simile a quella di altre serie, quella dei pazienti con i parametri normali del 74% mentre quella dei pazienti con ipertensione portale ed iperbilirubinemia del 25%. Il dato interessante è che quest'ultima sopravvivenza era inferiore a quella di pazienti non trattati con presentazione neoplastica più avanzata (17).

### ***Quadro istologico della neoplasia iniziale***

Dopo anni di disaccordo tra patologi occidentali e giapponesi sulle caratteristiche istologiche dell'HCC in fase iniziale, nel 2002, in un incontro tenutosi all'Università di Kurume, è stata uniformemente decisa ed accettata la seguente definizione di tumore *in situ*: nodulo di diametro <1.5 cm, privo di capsula e quindi con margini indistinti, occupato uniformemente da cellule neoplastiche ben differenziate, talora inframmezzate da aree di tessuto grasso contenente ancora dotti biliari e vasi portali, alcuni dei quali invasi da cellule (invasione stromale), senza infiltrazione neoplastica del tessuto circostante, con incompleto sviluppo di vasi arteriosi neoformati e pertanto ipovascolare all'arteriografia ed ipodenso alla TC.

Nel nodulo con diametro tra 1,5 e 2 cm si osserva lo sviluppo di zone di differenziazione cellulare che quando rimpiazzano il tessuto grasso creano l'aspetto del "nodulo in nodulo"; compare il

microcircolo arterioso che lo rende ipervascolare alle tecniche di imaging ed inizia un'invasione microscopica extranodale (entro 10 mm dalla periferia) nel 25% dei casi a livello del sistema portale e nel 10% dei casi sotto forma di satellitosi (18).

Nella pratica clinica viene accettato come precoce (*early*) ogni epatocarcinoma con diametro inferiore a 2 cm con la consapevolezza che le tecniche d'immagine attuali non sono in grado di riconoscere i noduli che hanno già infiltrato microscopicamente il tessuto circostante mentre sono capaci di riconoscere: 1) la forma nodulare a margini netti, 2) la forma nodulare con crescita extranodale, 3) la forma multinodulare contigua, 4) la forma infiltrante (suddivisione macroscopica proposta da Kanai e coll.)(19).

Il diametro del nodulo modifica la prognosi in modo significativo e condiziona le scelte terapeutiche. Due importanti studi retrospettivi (20, 21) hanno evidenziato una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 100% e del 93% in pazienti resecati con tumore ancora in situ e del 60% e 54% in quelli con tumore non più in situ sebbene ancora con diametro < a 3 cm.

### ***Screening e sorveglianza***

I programmi di sorveglianza rappresentano generalmente un rilevante problema di economia sanitaria in termini di domanda di risorse umane e tecnologiche. I dati epidemiologici confermano che l'HCC è un rilevante problema di sanità pubblica essendo il quinto tumore più diffuso al mondo con un'incidenza in progressivo incremento. Sebbene in molti paesi i programmi di sorveglianza per l'HCC siano entrati nella pratica clinica, ancora oggi rimangono perplessità circa l'impatto che questi programmi possano avere sull'obiettivo primario, e cioè sulla riduzione della mortalità specifica per tale neoplasia (22, 23). L'osservazione che la prevalenza e l'incidenza annuale del tumore tendono a coincidere, a dimostrazione dell'elevata mortalità per anno dei nuovi casi diagnosticati, trova una parziale spiegazione nella malattia cirrotica su cui si sviluppa l'HCC, che è determinante sulla prognosi finale del paziente. Studi non controllati hanno dimostrato che lo screening sulla popolazione a rischio è in grado di identificare il tumore in fase precoce (singolo e < a 3 cm). Esiste tuttavia un aspetto confondente, definito con il termine di "length bias", secondo il

quale l'utilità della sorveglianza sarebbe solo apparente in quanto permetterebbe di individuare in fase precoce solo i tumori a lenta crescita, mentre, al contrario, i tumori a rapida crescita non potrebbero essere diagnosticati tempestivamente in quanto passerebbero dallo stadio di malattia occulta ad uno stadio avanzato nell'intervallo di applicazione dei test. Tale aggressività biologica è tuttavia rara per l'HCC. La diagnosi precoce permette di migliorare la sopravvivenza a 5 anni (24) in quanto permette di attuare procedure terapeutiche quali la chirurgia o le terapie ablative percutanee. Come regola generale adottata nelle analisi decisionali di costo-utilità, un programma di screening si ritiene efficace quando si dimostri in grado di allungare la sopravvivenza di almeno 3 mesi (100 giorni) ad un costo non superiore a 25.000 € per anno di vita guadagnato. Per l'HCC si dispone di pochi studi di analisi decisionale (25, 26). In questi studi l'incidenza annua del tumore si è dimostrata essere la variabile più importante in grado di modificare l'efficacia economica della sorveglianza: quest'ultima è economicamente vantaggiosa quando l'incidenza del tumore nella popolazione a rischio (cirrosi) è maggiore dell'1,4% per anno. Essendo la cirrosi il più importante fattore di rischio per lo sviluppo dell'HCC il target della sorveglianza è la popolazione cirrotica, almeno nelle nostre casistiche. Oggi sappiamo che all'interno di detta popolazione il rischio non è omogeneo e vi sono sottogruppi ad alto e a basso rischio anche se questo tende ad aumentare nel tempo per tutte le categorie (27). Nella cirrosi l'incidenza annua di tumore, come diretta espressione di rischio relativo, varia dallo 0,2 al 6-7%. Le forme virali, sia sostenute da *HBV* che da *HCV*, hanno incidenza annua superiore al 2% e questa può aumentare per l'azione di altri cofattori come sesso, età, attività infiammatoria e consumo di alcol (28). L'infezione cronica da *HBV* si associa spesso a trasformazione tumorale ancor prima della comparsa di cirrosi e questo sembra indicare che lo screening debba iniziare precocemente in questa categoria di pazienti (29). Nei pazienti con epatite C il rischio aumenta con il progredire della fibrosi e lo screening dovrebbe iniziare con fibrosi con punteggio  $\geq 3$ . La *coinfezione HCV-HBV* identifica pazienti a rischio elevatissimo con incidenze annue superiori al 7%. L'*emocromatosi genetica*, se associata a cirrosi conclamata, rappresenta un fattore di rischio con un'incidenza di HCC di circa 2-4% per anno. Più recentemente

si è posta l'attenzione sul ruolo favorente lo sviluppo di HCC svolto dal dismetabolismo glucido-lipidico e dalla steatoepatite non-alcolica. A tutt'oggi non si dispone di dati sufficienti sulla reale incidenza dell'HCC in questo sottogruppo di pazienti epatopatici. Elevati valori di *alfafetoproteina* (AFP), confermati in più controlli, identificano pazienti ad alto rischio oncologico. Esistono infine marcatori istologici associati ad un aumentato rischio di HCC quali la displasia epatica e la rigenerazione atipica; tali lesioni sono state recentemente segnalate come precancerose ed andrebbero riportate in tutti i referti istologici (30). La presenza di macronoduli, soprattutto se displastici, permette di collocare il paziente in una categoria a super-rischio con un'incidenza di HCC per anno superiore al 7% (9). I test di sorveglianza utilizzati sono l'ecografia e l'AFP: la prima mostra una sensibilità che varia dal 65% all'80% ed una specificità del 90%. E' importante che l'esame venga eseguito da operatori esperti nel settore. Limiti dell'ecografia sono, infatti, la bassa performance nei fegati cirrotici che presentano un parenchima marcatamente disomogeneo (coarse pattern) e la dipendenza dell'esame all'abilità e all'esperienza dell'operatore. L'AFP, marcatore ampiamente utilizzato da un punto di vista biologico, soddisfa solo in minima parte i criteri di affidabilità richiesti ad un test per essere utilizzato in un programma di sorveglianza: infatti risulta normale nei 2/3 dei casi di HCC ed i suoi livelli possono aumentare in modo aspecifico nei pazienti con picchi di attività infiammatoria o mantenersi persistentemente elevati in pazienti con cirrosi senza tumore. Ne deriva che, nella pratica clinica, la sola AFP non è proponibile come test di screening (31) ed in associazione con l'ecografia non sembra aggiungere un rilevante vantaggio in termini di performance diagnostica. Tuttavia questo marcatore mantiene il suo valore come test di conferma diagnostica (valore > 400 ng/ml) e nell'identificazione di soggetti ad elevato rischio oncogenetico. Il timing di applicazione dei test è un problema ampiamente dibattuto. La scelta dell'intervallo di tempo in cui applicare la sorveglianza è in funzione del tempo di raddoppiamento del tumore che come è già stato scritto varia sensibilmente tra pazienti differenti ma anche nello stesso tumore (11). La scelta di un intervallo di 6 mesi trova un suo razionale dall'analisi di studi sia orientali che europei nei quali la mediana del tempo di raddoppiamento di

HCC asintomatico era di 120 giorni. Pertanto un intervallo di 6 mesi sembra ragionevole per identificare la maggior parte dei tumori non identificati ad un primo controllo. I 6 mesi vengono diffusamente utilizzati per quelle categorie a più elevato rischio di HCC. Un intervallo più breve (3 mesi) è indicato per pazienti portatori di macronoduli o con elevati valori di AFP o pazienti in lista d'attesa per trapianto epatico nel rispetto dei criteri di priorità imposti dall'impiego dello score MELD (32).

### **SCOPO DELLA TESI**

Nonostante la letteratura sul carcinoma epatocellulare sia molto ricca è esiguo il numero di lavori italiani che riportino le caratteristiche cliniche di un'ampia casistica di pazienti affetti da tale neoplasia seguiti dalla diagnosi alle successive scelte terapeutiche in un unico centro in cui gli operatori condividono le stesse linee guida diagnostico-terapeutiche. In questi pazienti la personalizzazione specialistica del trattamento viene condivisa con la stabilizzazione della patologia cirrotica e la cura delle sue complicanze così determinante sulla sopravvivenza. Scopo di questa tesi è riportare i dati clinici e di sopravvivenza relativi a 328 pazienti cirrotici affetti da epatocarcinoma arruolati dall'Unità Operativa di Gastroenterologia ed Epatologia, Ospedale "G. da Saliceto" Piacenza nel periodo 2000- 2006.

## MATERIALI E METODI

Studio monocentrico retrospettivo.

### *Pazienti*

328 pazienti con HCC sono stati consecutivamente ricoverati presso l'Unità Operativa di Gastroenterologia ed Epatologia, Ospedale "G. da Saliceto" Piacenza, nel periodo 2000-2006 ed arruolati in questo studio. Abbiamo suddiviso i pazienti in due gruppi distinti: 1) pazienti in cui il riscontro dell'epatocarcinoma è avvenuto nell'ambito di un programma di screening ecografico periodico (abituamente semestrale, eccezionalmente trimestrale se ritenuti a rischio molto elevato di sviluppare HCC); 2) pazienti in cui la diagnosi di HCC è stata occasionale, in quanto sottoposti ad ecografia per altri motivi ed in ogni caso al di fuori di un programma di sorveglianza.

L'ecografia è stata eseguita da medici esperti.

### *Metodi*

Di ciascun paziente abbiamo raccolto i seguenti dati: sesso, età, storia di abuso etilico, eziologia e severità della cirrosi, presenza di complicanze quali trombosi portale, ascite, varici esofagee e/o gastriche, evidenza di patologie concomitanti, tipo di trattamento eseguito ed evoluzione della malattia. Delle lesioni tumorali abbiamo valutato il numero di noduli, le dimensioni e l'aspetto ecografico, l'esito della biopsia epatica con ago sottile quando eseguita. Tra i dati di laboratorio abbiamo riportato il valore sierico di alfafetoproteina (AFP) e quello di bilirubina totale.

La diagnosi di epatocarcinoma è stata posta seguendo i criteri BCLC (33), stabiliti in una conferenza monotematica sull'HCC tenutasi a Barcellona nel 2000, che prevedevano:

- criteri non invasivi in noduli con diametro  $\geq 2$  cm se 2 metodiche di imaging quali TC-spirale, RMN, angiografia, concordavano con il riscontro di una iper-vascularizzazione arteriosa nella lesione tumorale;
- criteri non invasivi in noduli con diametro  $\geq 2$  cm con iper-vascularizzazione arteriosa ad una tecnica di imaging e valore di AFP  $\geq 400$  ng/ml;



- biopsia epatica (FNB fine needle biopsy) nei restanti casi.

Dal 2005, dopo la pubblicazione su Hepatology (34) delle linee guida della Società Americana per lo studio delle malattie epatiche, che ha revisionato criticamente ed aggiornato con le nuove metodiche di imaging i criteri dell'EASL, abbiamo considerato diagnostici valori di AFP  $\geq$  200 ng/ml e non abbiamo eseguito la FNB nei seguenti casi: noduli  $\geq$  2 cm con aspetto vascolare tipico (ipervascolarizzazione arteriosa + washout in fase venosa precoce o tardiva) ad una tecnica di imaging (includendo l'ecografia con mezzo di contrasto) e noduli con diametro compreso tra 1 e 2 cm con due tecniche di imaging concordanti per vascolarizzazione tipica.

La FNB (e tutte le manovre invasive riportate di seguito) è stata eseguita dopo aver ottenuto il consenso scritto del paziente e con test di coagulazione permissivi (PLT  $>$  50.000/mm<sup>3</sup>, P.T.  $>$  50%)(35).

Di tutti i pazienti abbiamo riportato il numero di noduli epatici riscontrati ecograficamente (gruppo 1: 1 solo nodulo; gruppo 2: fino a 3 noduli; gruppo 3:  $>$ 3 noduli), le dimensioni (gruppo 1: diametro  $<$  3 cm; gruppo 2: diametro compreso tra 3 e 5 cm; gruppo 3: diametro  $>$  5 cm), l'aspetto ecografico del nodulo (gruppo 1: ecostruttura ipoecogena, gruppo 2: ecostruttura isoecogena; gruppo 3: ecostruttura iperecogena; gruppo 4: ecostruttura mista).

Nella nostra casistica tutti i nostri pazienti erano portatori di cirrosi epatica in vari stadi di compenso. In base all'eziologia della cirrosi abbiamo distinto i pazienti nei seguenti gruppi:

- gruppo HCV: pazienti con anticorpi anti HCV o HCV-RNA positivo;
- gruppo HBV: pazienti HBsAg positivi;
- gruppo alcol: pazienti con una storia di abuso etilico (assunzione giornaliera di etanolo  $>$  80g/die durata almeno 10 anni) con HCV ed HBsAg negatività;
- gruppo HCV + alcol;
- gruppo HBV + alcol;
- gruppo con coinfezione HCV/HBV;
- gruppo criptogenetiche: pazienti con una causa non nota di cirrosi.

La diagnosi di cirrosi è stata posta in base a criteri clinici, laboratoristici e strumentali.

I criteri ecografici prevedevano: l'irregolarità dei margini epatici, l'ipertrofia del lobo sinistro e/ o del lobo caudato, l'alterata tessitura del parenchima epatico (coarse echo-pattern); tali criteri, combinati con i parametri dell'ipertensione portale (incremento delle dimensioni della vena porta con inversione di flusso, splenomegalia, ascite, presenza di circoli vascolari collaterali, pervietà della vena ombelicale) permettono di raggiungere valori di elevata sensibilità per la diagnosi di cirrosi (36).

Lo stadio di severità della cirrosi è stato valutato usando la classificazione di Child-Pugh (37) che considera 5 parametri: bilirubinemia totale, albuminemia, tempo di protrombina, ascite ed encefalopatia. La cirrosi era classificata in stadio A con score della classificazione Child-Pugh 5-6, stadio B con score 7-9 e stadio C con score 10-15; a seconda dello stadio abbiamo suddiviso i pazienti in tre gruppi.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esofagogastroduodenoscopia per valutare la presenza di varici esofagee o gastriche. Per quanto riguarda le varici esofagee i pazienti sono stati suddivisi in 4 gruppi utilizzando la classificazione di Beppu et Al. basata sulla loro dimensione (38):

- assenza di varici
- varici F1: cordoni rettilinei appena rilevati alla massima insufflazione; interessano meno di 1/3 del raggio;
- varici F2: alla massima insufflazione interessano meno di 2/3 del raggio;
- varici F3: alla massima insufflazione interessano tutto il raggio ovvero la metà del lume esofageo.

Per quanto riguarda le varici gastriche i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi a seconda che fossero endoscopicamente rilevabili o meno.

Sono stati inoltre segnalati i pazienti con pregressa storia di sanguinamento digestivo delle alte vie da rottura di varici.

A seconda del trattamento ricevuto i pazienti sono stati suddivisi in 6 gruppi:

- gruppo RFA (radiofrequency ablation): usando la guida ecografia un elettrodo a punta fredda (RADIONICS) collegato ad un generatore di potenza e ad una pompa peristaltica viene introdotto nella lesione e mantenuto in tale sede per 10-12 min (39);
- gruppo PEI (percutaneous alcohol injection): l'etanolo sterile 95% viene iniettato nella lesione utilizzando un ago di calibro sottile (21 G) con punta conica chiusa e tre fori laterali situati in prossimità della estremità (ago PEIT)(40);
- gruppo TACE (transcatheter arterial chemoembolization): il catetere viene selettivamente introdotto nei rami subsegmentari dell'arteria epatica fino in prossimità del vaso arterioso tributario alla lesione quindi viene iniettata una miscela costituita da un agente chemioterapico (tipo Adriamicina, Epirubicina, Cisplatino, 5FU) miscelato ad olio vegetale iodato (Lipiodol); segue l'occlusione arteriosa del letto vascolare tumorale (41);
- gruppo terapia combinata: combinazione delle tecniche sopra riportate;
- nessuna terapia;
- gruppo chirurgia: quest'ultimo gruppo prevedeva una suddivisione in due sottogruppi: pazienti sottoposti a terapia chirurgica resettiva e pazienti sottoposti a trapianto epatico.

Di tutti i pazienti (esclusi quelli persi al follow up) abbiamo riportato i dati di sopravvivenza.

### ***Analisi statistica***

La sopravvivenza dei pazienti è stata calcolata dalla data della prima diagnosi di epatocarcinoma.

La curva di sopravvivenza cumulativa è stata calcolata utilizzando il metodo Kaplan-Meier.

Le altre curve di sopravvivenza sono state costruite con il metodo Kaplan-Meier ed analizzate con il log-rank test.

Il  $\chi^2$  test è stato utilizzato per costruire tabelle di analisi di confronto tra variabili.

Sono stati considerati significativi valori di  $p < 0.05$ .

L'analisi statistica è stata elaborata utilizzando il Bio Medical Data Processing (BMDP-Dynamic version 7, Los Angeles, CA).

## RISULTATI

La **tabella I** riporta l'analisi descrittiva dei 328 pazienti arruolati nella nostra casistica. Il 59,5% è costituito da maschi (195 pazienti); il range di età varia da 36 a 94 anni (età media 70,7 anni). Tutti i pazienti sono portatori di cirrosi epatica. Le forme post-epatitiche rappresentano la grande maggioranza dei casi (87,6%) con una netta prevalenza per l'infezione da HCV sia come unica causa (76,2%) sia associata all'abuso etilico (2,1%) o all'infezione da HBV (3,8%). Le cirrosi post-alcoliche costituiscono l'11,1% mentre quelle post-epatitiche da HBV il 4,2% come causa unica e l'1,3% associate ad abuso alcolico. In 4 pazienti (1,3%) non è stata riscontrata né agli esami di laboratorio né anamnesticamente una causa certa responsabile dell'insorgenza della cirrosi; questi casi sono stati raggruppati nelle forme criptogenetiche. Per studiare la severità della cirrosi al momento della diagnosi, e quindi decidere l'approccio terapeutico più opportuno, è stata utilizzata la classificazione di Child-Pugh: 228 pazienti (69,5%) erano portatori di cirrosi in stadio A, mentre 66 (20,1%) in stadio B e 34 (10,4%) in stadio C. Di tutti i pazienti sono stati registrati alla diagnosi due parametri di laboratorio: 1) il valore di bilirubinemia totale: l'87,2% dei pazienti (286) presentava valori di bilirubina  $\leq 3$  mg/dl; 2) il valore di alfafetoproteina: 149 pazienti (45,5%) avevano un valore di AFP compreso tra 0 e 20 ng/ml, 87 pazienti (26,5%) tra 20 e 200 ng/ml, 24 pazienti (7,3%) tra 200 e 400 ng/ml ed, infine, 68 pazienti (20,7%) avevano un valore di AFP  $\geq 400$  ng/ml. Per quanto riguarda le complicanze della cirrosi erano distribuite nella casistica nella seguente percentuale: ascite 18,3% (60 pazienti) e trombosi portale 12,7% (41 pazienti). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad E.G.D.S. per studiare la presenza di varici con i seguenti risultati: evidenza di varici esofagee in 169 pazienti (51,5%) e di varici gastriche in 16 (5%). Quando presenti le varici esofagee sono state classificate in base alle dimensioni (F) utilizzando la classificazione della società di ricerca giapponese sull'ipertensione portale (38): pazienti con varici in stadio F1 89 (52,6%), stadio F2 32 (19%), stadio F3 48 (28,4%). Il 13,4% dei pazienti della

casistica aveva presentato un episodio di sanguinamento digestivo da rottura di varici. Infine, 175 pazienti (53,4%), erano affetti da co-morbilità quali diabete mellito, ipertensione arteriosa, etc.

La **tabella II** riporta l'analisi descrittiva degli epatocarcinomi della casistica. Nel 59,8% dei casi (196 pazienti) la diagnosi di HCC è stata posta nell'ambito di un programma di screening ecografico del paziente cirrotico; i restanti pazienti sono stati sottoposti ad ecografia per altri motivi e la diagnosi di HCC è stata occasionale. Al momento della diagnosi 179 pazienti (54,6%) presentavano una lesione unica, 67 pazienti (20,4%) fino a 3 lesioni e i restanti 82 pazienti (25%) presentavano un quadro ecografico multinodulare. Per quanto riguarda la dimensione delle lesioni il 45,7% (150 pazienti) aveva lesioni di diametro < 3 cm, il 39,3% (129 pazienti) tra 3 e 5 cm e il restante 15% (49 pazienti) presentava lesioni di grandi dimensioni (>5 cm). Tra gli aspetti ecografici erano nettamente prevalenti l'ecostruttura ipoecogena (177 casi) e quella mista (104 casi) mentre l'isoecogena e l'iperecogena riguardavano una minoranza di casi (rispettivamente 29 e 18 pazienti)(**figura I**). In oltre la metà dei casi (185 pazienti) è stato eseguito un citoaspirato della lesione con ago sottile (FNB) al fine di ottenere una conferma diagnostica: in 157 casi (48%) si trattava di epatocarcinoma ben differenziato, in 14 casi (4,2%) scarsamente differenziato e in altri 14 casi l'esito è stato negativo alla prima biopsia, positivo per epatocarcinoma al prelievo successivo (falso negativo). Per quanto riguarda la terapia il 20,1% dei pazienti della casistica non è stato sottoposto ad alcun trattamento per l'età avanzata, l'estensione della patologia tumorale o l'avanzato stato di scompenso della patologia cirrotica. I restanti pazienti sono stati sottoposti ad approcci terapeutici differenti; infatti nel paziente con epatocarcinoma la scelta terapeutica non è standardizzabile e dopo la stadiazione del tumore è sempre necessario, prima di prendere qualsiasi decisione, tenere conto che la malattia neoplastica coesiste con una patologia cronica di fegato. Ricordando che una caratteristica tipica dell'HCC è l'origine multicentrica, il trapianto epatico, quando fattibile ed indicato, resta l'unica opzione che permette di ottenere una guarigione definitiva. La scelta terapeutica va personalizzata anche in base alle dimensioni della lesione, alla sua posizione nel parenchima epatico, alla presenza di satellitosi, alla risposta alla terapia iniziale

oltre che all'assetto coagulativo del paziente e alla sua capacità collaborativa (fondamentale nei trattamenti percutanei). L'approccio percutaneo è stato utilizzato in 119 pazienti: 98 (29,9%) sono stati sottoposti a terapia ablativa con radiofrequenza e 21 (6,4%) ad alcolizzazione. La chemioembolizzazione transarteriosa selettiva è stata utilizzata in 43 pazienti (13,1%); tale approccio è in genere preferito nei tumori che mal si visualizzano in ecografia o situati in sedi "difficili". L'approccio combinato di tecniche differenti, in più sedute durante lo stesso ricovero o sequenziali nel tempo, è stato utilizzato in 78 pazienti (23,8%). L'approccio chirurgico è stato riservato a 18 pazienti con riserva funzionale epatica conservata e assenza di gravi comorbidità. Infine 4 pazienti sono stati sottoposti a trapianto epatico che, come già accennato, rappresenta la miglior terapia in quanto consente il trattamento contemporaneo di tumore e cirrosi; il numero esiguo di questi pazienti è dovuto alla discrepanza tra numero di organi disponibili e numero di pazienti in lista d'attesa di trapianto anche se attualmente i criteri di selezione basati sulla gravità di malattia (UNOS e MELD associati alla classe di Child) vengono opportunamente corretti in presenza di neoplasia e questo aumenta le possibilità del paziente cirrotico con HCC di accedere al trapianto (42).

Sono stati persi 36 pazienti al follow up la cui durata media è stata di 23,2 mesi. Dei 292 pazienti 148 sono deceduti. Le cause di morte sono state progressione tumorale nel 66,2% dei casi, insufficienza epatica nel 12,3%, complicanze della cirrosi quali sanguinamento gastrointestinale e/o encefalopatia nel 9,2% e causa sconosciuta nel 12,3%. Le percentuali di sopravvivenza globale erano: 74% a 1 anno, 61% a 2 anni, 47% a 3 anni (**grafico I**). Sono state successivamente elaborate curve di sopravvivenza scorporando i pazienti in base alle seguenti variabili: modalità di diagnosi dell'epatocarcinoma (occasionale o in corso di programmi di sorveglianza), stadio della cirrosi (classe di Child), valore di AFP (utilizzando come cut off il valore di 400 ng/ml), trattamento. Dal **grafico II** si evidenzia una significativa ( $p < 0.001$ ) differenza di sopravvivenza tra i pazienti cirrotici inseriti in un programma di sorveglianza rispetto a quelli in cui il riscontro di HCC è stato occasionale: la sopravvivenza dei primi a 36 mesi è stata del 56% confrontata al 33% del secondo

gruppo. Per meglio capire le cause di questa differenza è stata elaborata un'analisi di confronto tra variabili cliniche con il  $\chi^2$  test: dalla **tabella III** si evince che nel paziente al di fuori di un programma di sorveglianza, la diagnosi di HCC viene posta tardivamente con riscontro di quadri ecografici avanzati multinodulari ( $p = 0,016$ ), noduli di grandi dimensioni (diametro  $> 5$  cm) ( $p < 0,001$ ) e che, inoltre, la patologia cirrotica è solitamente più scompensata con presenza significativamente più elevata di trombosi portale ( $p = 0,001$ ), ascite ( $p = 0,006$ ) ed iperbilirubinemia ( $> 3$  mg/dl) ( $p = 0,02$ ). Il **grafico III** evidenzia come, anche nella nostra casistica, la sopravvivenza del paziente affetto da epatocarcinoma sia influenzata in modo significativo dalla gravità della patologia cirrotica sottostante; le curve mostrano un'evidente differenza ( $p = 0.00001$ ) tra la sopravvivenza dei pazienti con cirrosi in buon compenso (Child A) vs pazienti con cirrosi in stadio B e C di Child. Anche in questo caso sono state poste a confronto la classe di Child, la trombosi portale e l'ascite con le variabili cliniche raccolte nella casistica: la **tabella IV** evidenzia come la classe C di Child correli, in modo prevedibile, con le complicanze della cirrosi, quali trombosi portale e varici esofagee, ma si associa anche, in modo statisticamente significativo, a quadri tumorali avanzati (noduli multipli, di grandi dimensioni, ecostruttura mista). Nella storia naturale della patologia cirrotica il sanguinamento digestivo delle alte vie da rottura di varici si associa generalmente ad epatopatia in stadio avanzato, segni di ipertensione portale quali varici esofagee di grosso calibro ed ascite. Nella nostra casistica queste associazioni trovano conferma statistica (**tabella V**); ma mentre il sanguinamento digestivo correla con la severità della cirrosi, non trova legame statisticamente significativo con l'estensione della patologia tumorale (espressa come numero di noduli e dimensioni degli stessi). Le linee guida dell'EASL (33) riportano che nel paziente cirrotico con un nodulo epatico suggestivo per HCC all'indagine ecografica o ad altre tecniche di imaging, la presenza di valori sierici di AFP  $\geq 400$  ng/ml rende superflua l'esecuzione della biopsia epatica, che pur essendo praticata con ago sottile, non è scevra da possibili complicanze quali sanguinamento o seeding (35). Nel confronto tra le variabili della casistica si conferma (**tabella VI**) che l'associazione trombosi portale e valori di AFP  $\geq 400$  ng/ml permette



una diagnosi non invasiva di HCC. Scorporando i pazienti in due gruppi in base al valore di AFP (cut off 400 ng/ml) si osserva, **grafico IV**, come siano estremamente significative ( $p < 0.0001$ ) le differenze tra le due curve di sopravvivenza; la più elevata mortalità del paziente con valori più elevati di AFP si associa a tumore avanzato che spesso preclude la possibilità di eseguire il trattamento. Confrontando il parametro AFP con le altre variabili della casistica, sempre utilizzando il  $\chi^2$  test, si può osservare dalla **tabella VII**, che i valori di AFP  $\geq 400$  ng/ml si correlano in modo statisticamente significativo a tumori multinodulari di ampie dimensioni con trombosi portale e ascite. Il **grafico V** riporta le curve di sopravvivenza della casistica in relazione alla terapia senza distinzione tra i tipi di trattamenti ricevuti ma suddividendo i pazienti in trattati e non trattati. La differenza tra le due curve appare statisticamente significativa con valore di  $p < 0.0001$ ; a 36 mesi il 52% dei pazienti trattati è vivente mentre non si hanno sopravvivenze nel gruppo non trattato.

## DISCUSSIONE

Da un punto di vista epidemiologico la nostra casistica rispecchia gli aspetti più tipici del paziente cirrotico con epatocarcinoma: maggior frequenza nel sesso maschile, età avanzata e storia di epatopatia post virale nell'87,6% dei casi.

L'osservazione più sorprendente è che nonostante i programmi di screening nel paziente cirrotico siano ampiamente diffusi e consigliati dalle linee guida europee (33) ed americane (34) nella realtà clinica un numero rilevante di pazienti non riceve questa sorveglianza periodica e, di conseguenza, in una percentuale consistente di casi la diagnosi di epatocarcinoma viene posta tardivamente.

Nella nostra casistica il 40% circa dei casi di HCC era stato diagnosticato occasionalmente ad un esame ecografico eseguito al di fuori della sorveglianza. In questi pazienti la sopravvivenza globale era significativamente ( $p < 0.001$ ) inferiore rispetto al gruppo del follow up e la causa di questo era da una parte legata alla progressione tumorale ( $n^\circ$  noduli  $> 3$   $p = 0.016$ , noduli di diametro  $> 5$  cm  $p < 0.001$ ) e dall'altra allo stadio avanzato della patologia cirrotica.

E' noto, nella gestione del paziente con HCC, che la stabilizzazione della patologia cirrotica sia un obiettivo imprescindibile; nella nostra casistica la sopravvivenza globale appare condizionata in modo estremamente significativo dalla classe di Child ( $p = 0.0001$  differenza di sopravvivenza tra le classi A e B/C).

Indipendentemente dal tipo di trattamento, la cui scelta sarà personalizzata da caso a caso, la possibilità di offrire al paziente una terapia condiziona la sopravvivenza in modo considerevole (24). Nella nostra casistica a 36 mesi il 52% dei pazienti trattati era vivente mentre non si avevano sopravvivenze nel gruppo dei non trattati ( $p = 0.001$ ). Tuttavia tutte le terapie hanno dei limiti di applicabilità.

Nel caso dell'opzione chirurgica, ad esempio, è indispensabile che la riserva funzionale epatica sia conservata e che il paziente non sia affetto da gravi comorbilità. I progressi della tecnica chirurgica, in team dedicati e specializzati per questo tipo di resezioni, hanno ampliato le indicazioni anche a

casi di tumori di dimensioni voluminose (>5 cm) e con iniziale infiltrazione vascolare della vena porta (43) consentendo ad un numero più elevato di pazienti di accedere a questo tipo di trattamento.

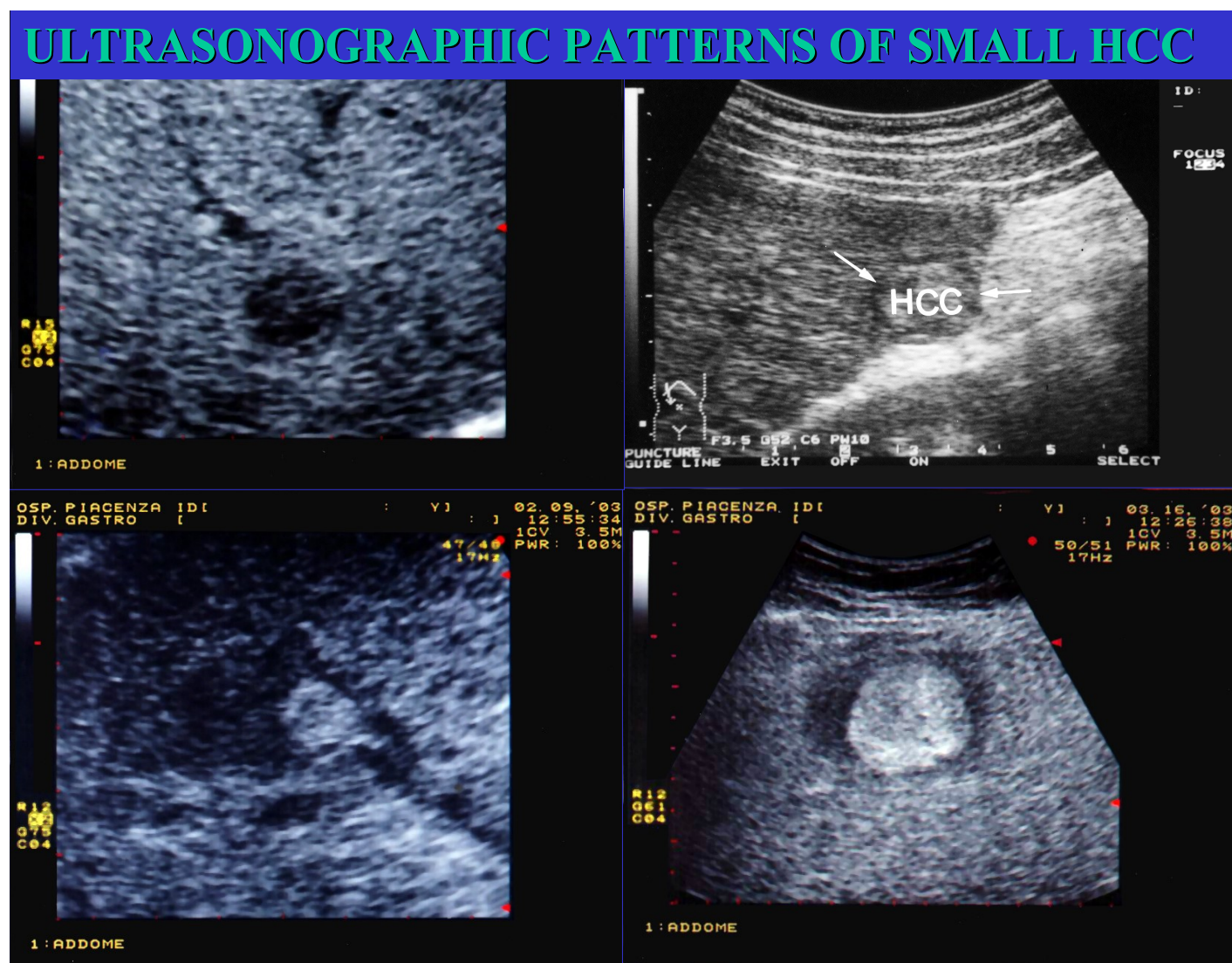
Nel caso delle terapie ablative percutanee è invece indispensabile, per ottenere con ragionevole certezza un'ablazione completa della lesione tumorale, che i noduli abbiano un diametro ridotto (in genere < 3 cm) anche se spesso l'indicazione a questi trattamenti viene ampliata a noduli di maggiori dimensioni frazionando il trattamento in più sedute o utilizzando particolari accorgimenti tecnici (in caso di RFA numero di punte esposte e lunghezza delle stesse) in grado di ampliare l'area di necrosi fino a 5 cm.

E' ampiamente dimostrato che il diametro del tumore condiziona la prognosi .

Nel paziente al di fuori di un programma di sorveglianza spesso si riscontrano oltre ai segni di progressione tumorale anche ascite ( $p= 0.006$ ) ed iperbilirubinemia ( $p= 0.02$ ): studi retrospettivi, tra cui quello della Liver Unit of Barcelona (17) hanno segnalato come questi due parametri si comportino da soli, indipendentemente dalla presentazione neoplastica avanzata, come fattori prognostici negativi sulla sopravvivenza del paziente cirrotico con HCC.

Il paziente cirrotico che sviluppa epatocarcinoma è generalmente un paziente con una lunga storia di epatopatia; offrirgli una diagnosi precoce gli permette di accedere ad un numero sempre più ampio di possibilità terapeutiche con un notevole miglioramento in termini di sopravvivenza.

FIGURA I



**FIGURA I:** quadri ecografici di epatocarcinomi: in senso orario procedendo da sinistra/alto si distinguono

1) piccolo hcc ad ecostruttura ipoecogena 2) piccolo hcc che deforma il profilo epatico sinistro ad ecostruttura isoecogena 3) voluminoso hcc ad ecostruttura marcatamente iperecogena con alone ipoecogeno periferico 4) hcc ad ecostruttura mista.

**TABELLA I**

<b>Sesso</b>	<b>N° (%)</b>
Maschi	195 (59,5)
Femmine	133 (40,5)
<b>Età (anni)</b>	
Range	36-94 (M 44-89; F 36-94)
Media	70,7 (M 69,6; F 72,4)
<b>Eziologia cirrosi</b>	
HCV	250 (76,2)
HBV	14 (4,2)
Alcol	37 (11,1)
HCV + alcol	7 (2,1)
HBV + alcol	4 (1,3)
HCV+HBV	12 (3,8)
Criptogenetiche	4 (1,3)
<b>Classificazione di Child-Pugh</b>	
Stadio A	228 (69,5)
Stadio B	66 (20,1)
Stadio C	34 (10,4)
<b>Dati di laboratorio</b>	
Bilirubinemia < 3 mg/dl	286 (87,2)
Alfafetoproteina (ng/ml)	
0-20	149 (45,5)
20-200	87 (26,5)
200-400	24 (7,3)
>400	68 (20,7)
<b>Complicanze cirrosi</b>	
Ascite	60 (18,3)
Trombosi portale	41 (12,7)
Varici esofagee	169 (51,5)
F1	89 (52,6)
F2	32 (19)
F3	48 (28,4)
Varici gastriche	16 (5)
Sanguinamento digestivo	44 (13,4)
<b>Patologie concomitanti</b>	
Presenti	175 (53,4)

**TABELLA I:** analisi descrittiva dei 328 pazienti arruolati nella casistica.

Tutti erano affetti da cirrosi epatica.

**TABELLA II**

<b>Modalità di diagnosi</b>	<b>N° (%)</b>
In corso di screening	196 (59,8)
Occasionale	132 (40,2)
<b>Numero noduli</b>	
1 nodulo	179 (54,6)
tra 1 e 3 noduli	67 (20,4)
> 3 nodulo	82 (25)
<b>Dimensione noduli</b>	
<3 cm	150 (45,7)
tra 3 e 5 cm	129 (39,3)
> 5 cm	49 (15)
<b>Ecostruttura</b>	
Ipoecogena	177 (54)
Isoecogena	29 (8,8)
Iperecogena	18 (5,5)
Mista	104 (31,7)
<b>FNB</b>	
Non eseguita	143 (43,6)
HCC ben differenziato	157 (48)
HCC scars. differenziato	14 (4,2)
Negativo	14 (4,2)
<b>Terapia eseguita</b>	
Nessuna	66 (20,1)
RFA	98 (29,9)
PEI	21 (6,4)
TACE	43 (13,1)
Combinata	78 (23,8)
Chirurgica (resezione + OLT*)	22 (6,7)

\* 4 pazienti

**TABELLA II:** analisi descrittiva degli epatocarcinomi riscontrati nei 328 pazienti arruolati nella casistica.

**TABELLA III**

<b>RISCONTRO OCCASIONALE (132 pazienti) vs SCREENING ECOGRAFICO (196 pazienti)</b>		
<b>NUMERO NODULI</b>	<b>&gt; 3</b>	<b>p = 0.016</b>
<b>DIMENSIONI</b>	<b>&gt; 5 cm</b>	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>CLASSE CHILD</b>	<b>-</b>	<b>N.S.</b>
<b>AFP</b>	<b>-</b>	<b>N.S.</b>
<b>ECOSTRUTTURA</b>	<b>-</b>	<b>N.S.</b>
<b>TROMBOSI PORTALE</b>	<b>presente</b>	<b>p = 0.001</b>
<b>ASCITE</b>	<b>presente</b>	<b>p = 0.006</b>
<b>BILIRUBINA</b>	<b>&gt; 3 mg/dl</b>	<b>p = 0.02</b>

**TABELLA III:** confronto tra variabili cliniche ( $\chi^2$  test); le due modalità diagnostiche (riscontro occasionale e screening) vengono poste a confronto con le variabili della prima colonna. Il riscontro occasionale si associa, in modo significativo, ad un più avanzato stadio di patologia tumorale e di malattia cirrotica.

**TABELLA IV**

<b>CLASSE DI CHILD (34/328 pazienti)</b>		
<b>NUMERO NODULI</b>	<b>&gt; 3 in Child C</b>	<b>p = 0.016</b>
<b>DIMENSIONI</b>	<b>3- 5 cm in Child C</b>	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>ECOSTRUTTURA</b>	<b>mista in Child C</b>	<b>N.S.</b>
<b>TROMBOSI PORTALE</b>	<b>presente in Child C</b>	<b>p = 0.001</b>
<b>VARICI ESOFAGEE</b>	<b>F3 in Child C</b>	<b>p = 0.02</b>

**TABELLA IV:** confronto tra variabili cliniche ( $\chi^2$  test); la classe C di Child si associa in modo statisticamente significativo alla presenza di trombosi portale e varici esofagee in stadio F3 oltre che a tumore diffuso, con noduli di dimensioni medie-grandi ad ecostruttura mista.

**TABELLA V**

<b>SANGUINAMENTO DEL TRATTO DIGESTIVO SUPERIORE (44/328 pazienti)</b>		
<b>NUMERO NODULI</b>	-	<b>N.S.</b>
<b>DIMENSIONI</b>	-	<b>N.S.</b>
<b>CLASSE CHILD</b>	<b>Classe C</b>	<b>p = 0.001</b>
<b>VARICI ESOFAGEE</b>	<b>F3</b>	<b>p = 0.001</b>
<b>TROMBOSI PORTALE</b>	<b>presente</b>	<b>p = 0.003</b>
<b>ASCITE</b>	<b>presente</b>	<b>p = 0.001</b>
<b>BILIRUBINA</b>	<b>&gt; 3 mg/dl</b>	<b>p = 0.02</b>

**TABELLA V:** confronto tra variabili cliniche ( $\chi^2$  test); il sanguinamento del tratto digestivo superiore correla in modo significativo con la severità della cirrosi ma non con lo stadio del tumore.

**TABELLA VI**

<b>PRESENZA DI TROMBOSI PORTALE (41/328 pazienti)</b>		
<b>ASCITE</b>	<b>presente</b>	<b>p = 0.001</b>
<b>VARICI ESOFAGEE</b>	<b>F3</b>	<b>p = 0.001</b>
<b>AFP</b>	<b>&gt; 400 ng/ml</b>	<b>p = 0.001</b>
<b>FNB</b>	<b>non eseguita</b>	<b>p = 0.001</b>
<b>PATOLOGIE CONCOMITANTI</b>	-	<b>N.S.</b>

**TABELLA VI:** confronto tra variabili cliniche ( $\chi^2$  test); la presenza di trombosi portale e di valori di AFP > 400 ng/ml sono parametri sufficienti a porre diagnosi non bioptica di HCC.

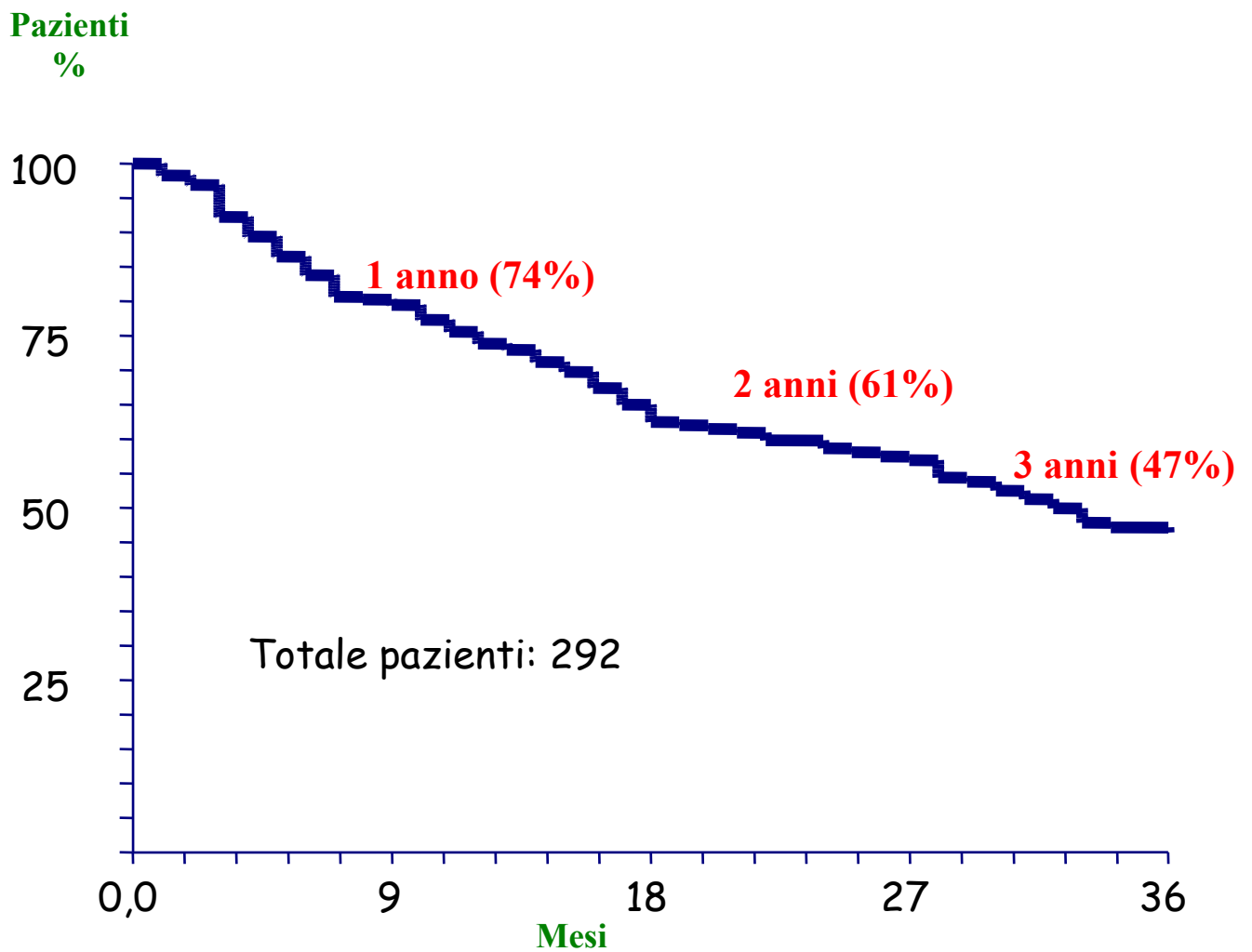
**TABELLA VII**

<b>VALORI DI AFP (ng/ml)</b>		
<b>NUMERO NODULI</b>	<b>&gt; 400 in &gt; 3 noduli</b>	<b>p = 0.001</b>
<b>DIMENSIONI</b>	<b>&gt; 400 in &gt; 5 cm</b>	<b>p = 0.001</b>
<b>CLASSE DI CHILD</b>	<b>&gt; 400 in Child C</b>	<b>p = 0.003</b>
<b>ECOSTRUTTURA</b>	<b>&gt; 400 se mista</b>	<b>p = 0.008</b>
<b>TROMBOSI PORTALE</b>	<b>&gt; 400 se presente</b>	<b>p = 0.001</b>
<b>ASCITE</b>	<b>&gt; 400 se presente</b>	<b>p = 0.01</b>
<b>BILIRUBINA</b>	<b>200-400 se &gt; 3 mg/dl</b>	<b>p = 0.02</b>

**TABELLA VII:** confronto tra variabili cliniche ( $\chi^2$  test); il valore di AFP > 400 ng/ml correla con tumore in stadio avanzato.

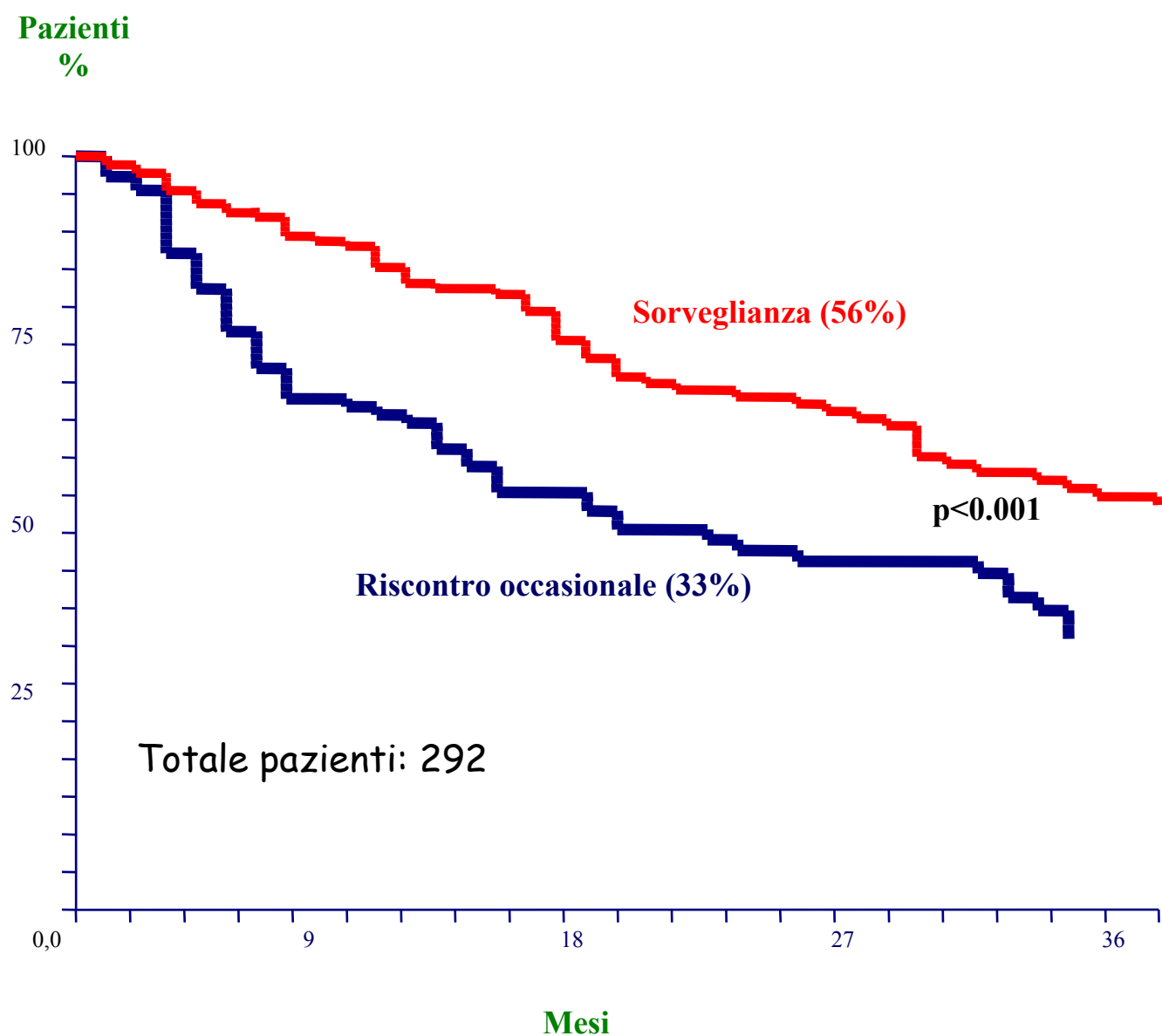


## GRAFICO I



**GRAFICO I:** curva di sopravvivenza globale calcolata con il metodo Kaplan-Meier su 292 pazienti (36 persi al follow-up). Il follow up medio è di 23,2 mesi.

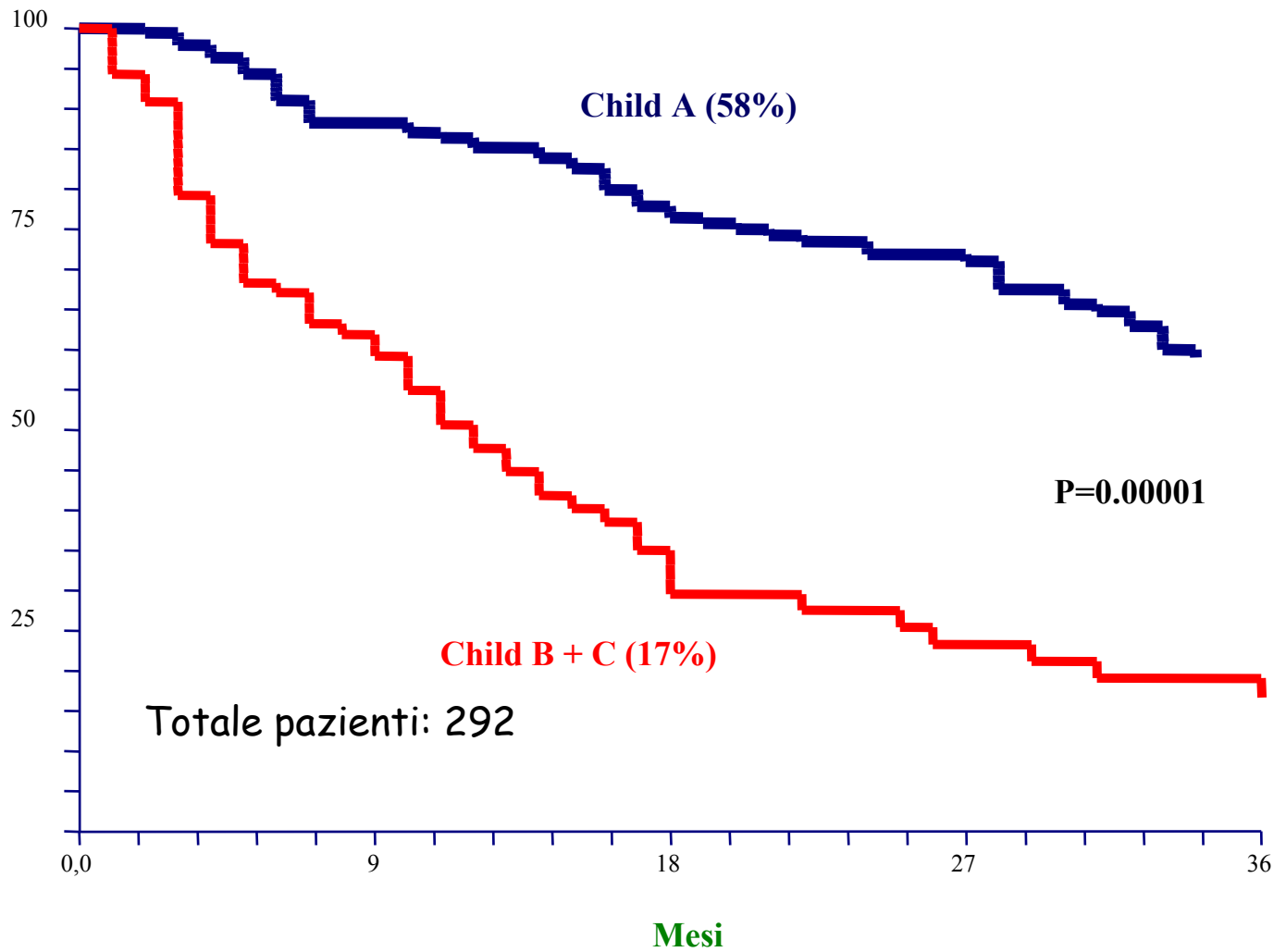
GRAFICO II



**Grafico II:** curva di sopravvivenza globale calcolata con il metodo Kaplan-Meier su 292 pazienti differenziando i casi riscontrati in corso di screening ecografico rispetto a quelli in cui la diagnosi di epatocarcinoma è stata occasionale. La differenza di sopravvivenza appare estremamente significativa ( $p < 0.001$ ).

**GRAFICO III**

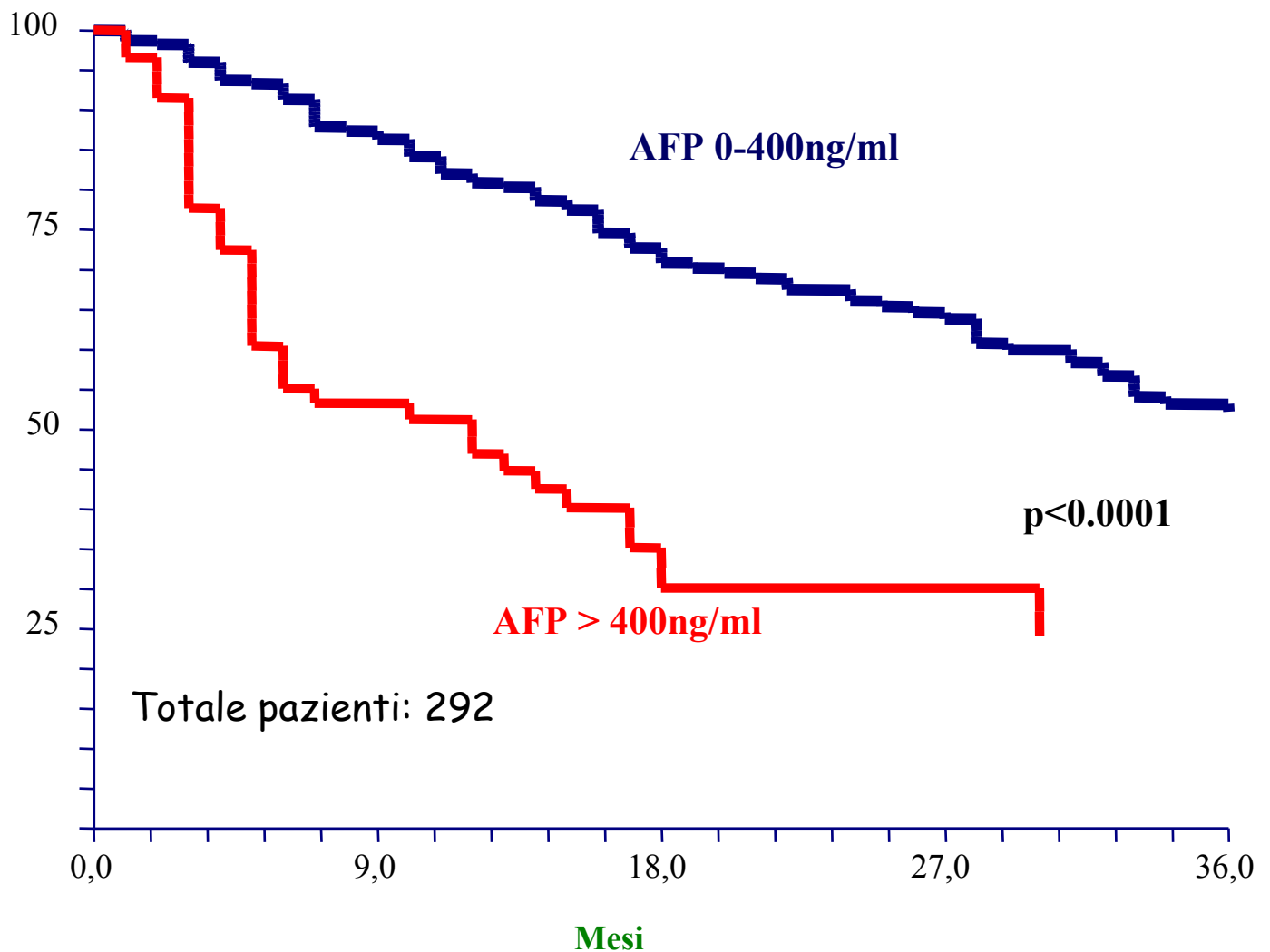
**Pazienti**  
**%**



**Grafico III:** curve di sopravvivenza globale calcolate con il metodo Kaplan-Meier su 292 pazienti differenziando i casi con cirrosi epatica in stadio A secondo la classificazione di Child-Pugh rispetto a quelli in stadio B e C. La differenza di sopravvivenza appare estremamente significativa ( $p=0.00001$ ).

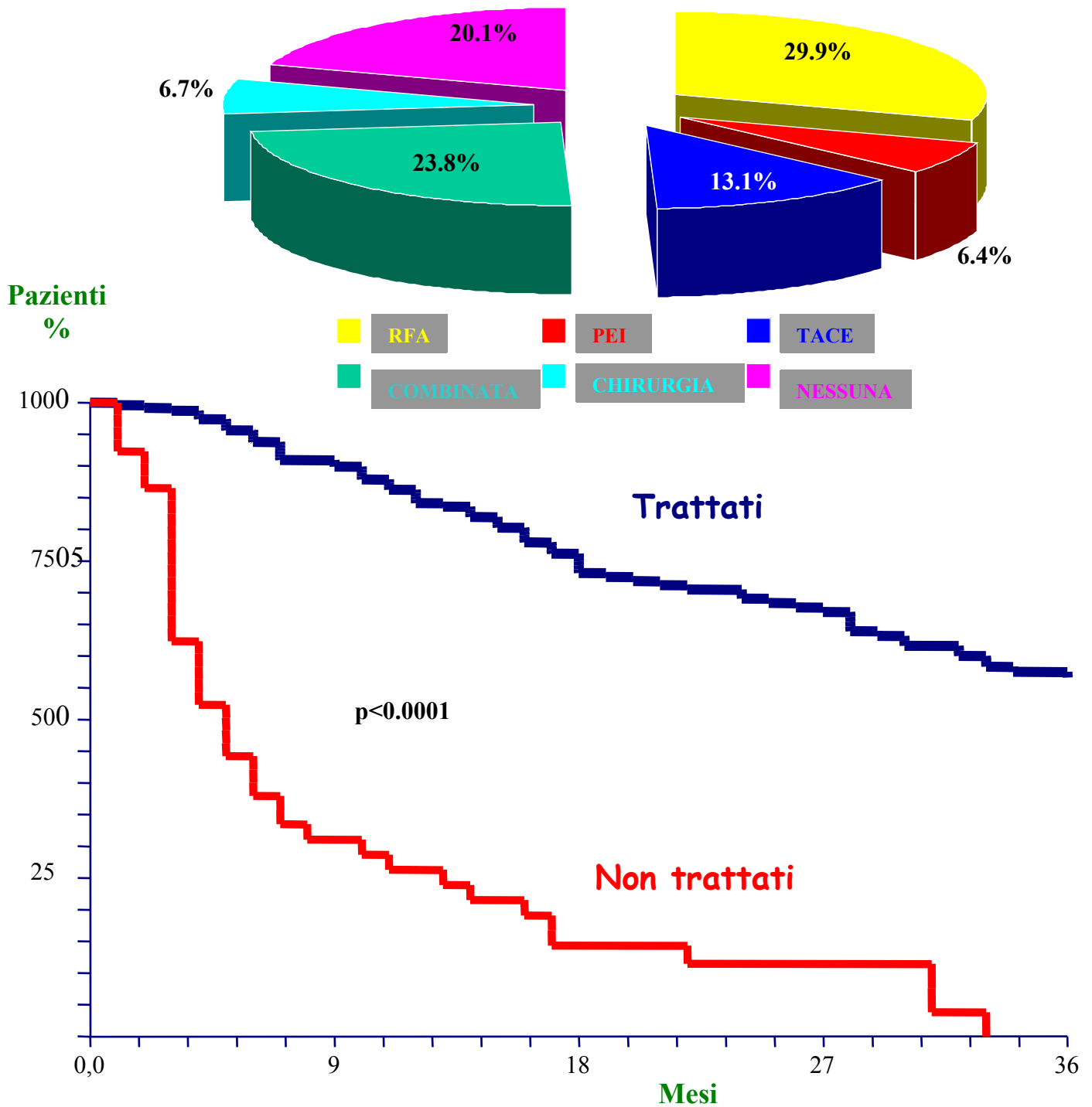
## GRAFICO IV

Pazienti  
%



**Grafico IV:** curve di sopravvivenza globale calcolate con il metodo Kaplan-Meier su 292 pazienti scorporandoli in base al valore di alfafetoproteina (AFP) alla diagnosi. Usando come cut-off il valore di 400 ng/ml la differenza di sopravvivenza appare significativa ( $p < 0.0001$ ).

GRAFICO V



**Grafico V:** curve di sopravvivenza globale calcolate con il metodo Kaplan-Meier su 292 pazienti differenziando i casi sottoposti a trattamento rispetto a quelli non trattati. Nella torta sono distribuiti in percentuale i trattamenti eseguiti nella casistica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ryder S. D. et Al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. **Gut** 2003; 52 (Supp III): 1-8.
2. El-Serag HB. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. **N Eng J Med** 1999; 340: 745-50.
3. Stroffolini T. et Al. Characteristics of HCC in Italy. **J Hepatol** 1998; 29: 944-952.
4. Bosch F.X. et Al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. **Gastroenterology** 2004; 127: S97-S103.
5. Fattovich G. et Al. Effect of hepatitis B and C virus infection on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. **Am J Gastroenterol** 2002; 97:2886-2895.
6. Fattovich G. et Al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. **Gastroenterology** 2004; 127: S35-S50.
7. Powell E. et Al. Steatosis: co-factor in other liver disease. **Hepatology** 2005 Jul; 42 (1): 5-13.
8. Morgan T.R. et Al. Alcohol and hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology** 2004; 127: S87-S96.
9. Cirrosi epatica: epidemiologia, diagnosi e terapia. **Moruzzi Editore** 2007.
10. Ebara M. et Al. Natural history of minute HCC smaller than 3 cm complicating cirrhosis. A study in 22 patients. **Gastroenterology** 1986; 90: 289-298.
11. Barbara L. et Al. Natural history of small untreated HCC in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. **Hepatology** 1992; 16: 132-137.
12. Livraghi T. et Al. No treatment, resection and ethanol injection in HCC : a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. **J Hepatol** 1995; 22: 522-556.
13. Cottone M. et Al. Asymptomatic HCC in Child's A cirrhosis. A comparison of natural history and surgical treatment. **Gastroenterology** 1989; 96: 1566-1771.

14. Llovet J.M. et Al. Prognosis of HCC : the BCLC staging classification. **Semin Liver Dis.** 1999; 19: 329-338.
15. Villa E. et Al. Natural history of inoperable HCC: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest factor for survival. **Hepatology** 2000; 32: 233-238.
16. Nakashima O. et Al. Recurrence of HCC: multicentric occurrence or intrahepatic metastases? A viewpoint in terms of pathology. **J Hepatobiliary Pancreat Surg** 2001; 8: 404-409.
17. Bruix J. et Al. Surgical resection of HCC in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. **Gastroenterology** 1996; 3: 1018-1022.
18. Kojiro M. et Al. Focus on dysplastic nodules and early HCC: an eastern point of view. **Liver Transpl** 2004; 10: S3-S8.
19. Kanai T. et Al. Pathology of small HCC. A proposal for a new gross classification. **Cancer** 1987; 60: 810-819.
20. Sasaki Y. et Al. Clinical features of small HCC as assessed by histologic grades. **Surgery** 1996; 119: 252-260.
21. Takayama T. et Al. Early HCC as an entity with a high rate of surgical cure. **Hepatology** 1998; 28: 1241-1246.
22. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and screening. **Semin Liver Dis** 2005; 25: 143-154.
23. Davila JA et Al. Utilization of screening for hepatocellular carcinoma in the United States. **J Clin Gastroenterol** 2007; 41 (8): 777-782.
24. Kemp W. et Al. Survival in hepatocellular carcinoma: impact of screening and etiology of liver disease. **J Gastroenterol Hepatol** 2005; 20: 873-881.
25. Bolondi L. et Al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. **Gut** 2001; 48: 251-259.
26. Ardeguas M.R. et Al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis, a cost-utility analysis. **Am J Gastroenterol** 2003; 98: 679-690.

27. Abou-Alfa G. Hepatocellular carcinoma: molecular biology and therapy. **Semin Oncol** 2006; 33 (6 Suppl 11): S79-S83.
28. Kumar M. et Al. Risk factors analysis for hepatocellular carcinoma in patients with and without cirrhosis: a case-control study of 213 hepatocellular carcinoma patients from India. **J Gastroenterol Hepatol** 2007; 22: 1104-1111.
29. Cho S. et Al. Do young hepatocellular carcinoma patients with relatively good liver function have poorer outcomes than elderly patients? **J Gastroenterol Hepatol** 2007; 22: 1226-1231.
30. Borzio M. et Al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. **J Hepatol** 2003; 39: 208-214.
31. Tong M. et Al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. **J Gastroenterol Hepatol** 2001; 16: 553-559.
32. Sangiovanni E. et Al. Increased survival of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma detected during surveillance. **Gastroenterology** 2004; 126: 1005-1014.
33. Bruix J. et Al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. **J Hepatol** 2001; 35: 421-430.
34. Bruix J. et Al. Management of hepatocellular carcinoma. **Hepatology** 2005; 42: 1208-1236.
35. Grant A. et Al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. **Gut** 1999; 45 (suppl. IV): IV1-IV11.
36. Trattato Italiano di Ecografia. Vol. 1. **Edizione Poletto** 1993.
37. Pugh R.N. et Al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **Br J Surg** 1973; 60: 646-649.
38. Japanese Research Society for portal hypertension. The general rules for recording endoscopic findings of esophageal varices. **Jpn J Surg** 1980; 10: 84-87.
39. Goldberg S.N. et Al. Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. **Acad Radiol** 1996; 3: 636-644.



40. Livraghi T. et Al. US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. **Radiology** 1986; 161: 309-312.
41. Sasaki Y. et Al. A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin and gelatin sponge. **Cancer** 1987; 60: 1194-1203.
42. Livraghi T. et Al. La terapia del carcinoma epatocellulare in una Unità Multicentrica. **Giornale Italiano di Ecografia** 2005; 8: suppl. 1 al N.4.
43. Minagawa et Al. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. **Ann Surg** 2001; 233: 379-384.