

**aggiorna@fadoi**

## L'opinione dell'esperto

*A cura di Giuliano Pinna, Marco Grandi, Francesco Cipollini*

**Mario Visconti**

### **IL CARCINOMA EPATOCELLULARE: UN PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DA MIGLIORARE**

#### **Mario Visconti**

Primario emerito di Medicina Interna  
ASL Napoli 1 Centro  
Rampe S. Giovanni Maggiore 12 – 80134 Napoli  
Tel 081 5515379  
mario.visconti1@tin.it

#### **Premessa**

Il percorso diagnostico-terapeutico del carcinoma epatocellulare (HCC) si articola in tre fasi: diagnosi, stadiazione e terapia.

La diagnosi di HCC viene abitualmente ottenuta nell'ambito di un programma di *screening* o per il rilievo incidentale della neoplasia nel corso di accertamenti dia-

gnostici eseguiti per altri motivi. Più rara è da considerare l'evenienza che la diagnosi di HCC venga formulata partendo da sintomi clinici che richiamino l'attenzione del medico sulla possibilità di un HCC.

<b>HCC</b>	Carcinoma epato Cellulare
<b>CE</b>	Cirrosi Epatica
<b>AISF</b>	Associazione Italiana per lo Studio del Fegato
<b>AFP</b>	Alfa Feto Proteina
<b>US</b>	Ultra Suonografia
<b>BCLC</b>	Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification
<b>CLIP</b>	Cancer of the Liver Italian Program score
<b>C-P score</b>	score di Child-Pugh (C-P), articolato in 3 classi (A,B,C)
<b>WPS</b>	WHO Performance Status
<b>RChF</b>	Resezione Chirurgica del Fegato
<b>TF</b>	Trapianto del Fegato
<b>PEI</b>	Ablazione percutanea della lesione mediante alcolizzazione
<b>RF</b>	Ablazione percutanea della lesione mediante Radiofrequenza
<b>TACE</b>	ChemioEmbolizzazione TransArteriosa
<b>TAE</b>	Embolizzazione TransArteriosa senza chemioterapia
<b>TARE</b>	Transarterial RadioEmbolization

## Lo screening

L'elevata prevalenza della cirrosi epatica (CE) in gran parte del mondo e il rischio concreto dell'evoluzione verso un HCC possono essere considerati validi motivi per la raccomandazione di un programma di *screening*, così come indicato nel 2011 dalle linee guida dell'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD),<sup>1</sup> riviste e integrate dall'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) nel 2012.<sup>2</sup>

Naturalmente un programma di *screening* deve essere attuato in una popolazione selezionata. Nella Tab. 1 sono elencati i pazienti che la *World Health Organization* (WHO) ha indicato come ad alto rischio di HCC e per i quali appare pertanto corretto attuare il programma di *screening* attraverso un metodo di sorveglianza periodica, che nella maggior parte dei casi consiste nell'esecuzione ogni 6 mesi di un dosaggio dell' $\alpha$ -fetoproteina (AFP) e di un'ecografia epatica (US). Tecniche di *imaging* più complesse, più costose e meno facilmente ripetibili [(ecografia con mezzo di contrasto, tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetico-nucleare (RMN)] sono da considerare indagini di secondo livello, atte a una più precisa definizione, laddove necessaria, della malattia neoplastica.

**Tab.1 – Pazienti ad alto rischio di HCC (WHO)**

---

### **Portatori di epatite B**

Maschi asiatici con età >40 anni, donne asiatiche con età >50 anni e africani di ambedue i sessi con età >20 anni

Pazienti con cirrosi epatica HBV correlata

Pazienti HBsAg positivi con storia familiare di HCC

Pazienti con alti livelli di HBV-DNA o con marcati indici di flogosi epatica

### **Cirrosi non correlate all'epatite B**

Cirrosi HCV correlata

Cirrosi alcolica

Emocromatosi genetica

Cirrosi biliare primitiva

Deficienza dell'alfa1-antitripsina

Steatoepatite non alcolica

Epatite cronica autoimmune

---

Lo *screening* consente abitualmente una diagnosi più precoce di HCC, anche in pazienti senza un quadro clinico suggestivo del viraggio della CE. La diagnosi precoce a sua volta amplia la possibilità di scelta dell'opzione terapeutica più adeguata per i singoli pazienti.<sup>3</sup>

Per tale motivo si può ritenere, con una semplice deduzione, che lo *screening* consenta un aumento della durata della vita. Su questa affermazione in letteratura i pareri sono in linea di massima concordi; ma sulle attuali metodologie dello screening sono anche espresse alcune perplessità, soprattutto quando vengono valutati i rapporti costi/benefici.

I lavori pubblicati nel corso degli anni sono davvero numerosi. Volendo effettuare per ovvi motivi una selezione, che ci confermi alcune difformità di opinione e che faccia riferimento ad aree geografiche diverse, appare opportuno ricordare che:

- nel 2001 Bolondi et al.<sup>4</sup> hanno riferito che il loro programma di sorveglianza, basato appunto sull'US e sul dosaggio dell'AFP, della durata media di 56 mesi, ha consentito un modesto, ma significativo, beneficio in termini di sopravvivenza dei pazienti, ma i costi sono stati altissimi: il costo per ogni anno di vita salvato è stato di 112.993 US\$. Pertanto essi concludono che l'opportunità di un programma di sorveglianza per HCC dovrebbe tener conto della prevalenza della neoplasia nella popolazione dell'area geografica di riferimento e della disponibilità delle risorse economiche da poter impiegare a tale scopo.
- Nel 2003 negli USA Arguedas et al.<sup>5</sup>, costruendo un modello di Markov per simulare la storia naturale della cirrosi da HCV in una coorte di pazienti di 50 anni, hanno valutato il rapporto costi/benefici senza alcun programma di *screening* dell'HCC, con l'impiego del dosaggio dell'AFP isolato e associato con l'US o la TC trifasica dell'addome. Hanno così documentato che lo *screening* con la TC ha nei pazienti con cirrosi da HCV selezionabili per il trapianto un favorevole rapporto costo/efficacia, analogo a quello di altre tecniche di *screening* comunemente accettate come la mammografia e la colonscopia.
- Nel 2004 Trevisani et al.<sup>6</sup>, al termine di uno studio eseguito nell'Italia settentrionale e centrale dal gruppo ITALICA (ITALian LIver CAncer group), hanno affermato che anche nella popolazione anziana il programma di sorveglianza migliora la sopravvivenza perché amplia le possibilità di un intervento terapeutico efficace.
- Nel 2007/2008 Thompson Coon et al.<sup>7</sup> hanno eseguito una revisione molto ampia di tutte le problematiche della sorveglianza periodica della popolazione a rischio per HCC nel Regno Unito e hanno confermato gli alti costi, per cui, tra l'altro, hanno indicato alcuni fattori che potrebbero essere presi in considerazione nella selezione dei pazienti, in particolare l'esclusione di quelli che hanno valori di AFP < 20 ng/ml. Inoltre segnalano che il rapporto costi/benefici dipende anche dall'eziologia della patologia epatica, per cui la sorveglianza è più fattibile nei pazienti con cirrosi da HBV rispetto a quelli con cirrosi alcolica.
- Nel 2010 Qian et al.<sup>8</sup>, pur riferendo come il loro programma di *screening* (US ogni 6 mesi e dosaggio dell'AFP ogni 4 mesi) nell'ospedale universitario di Melbourne avesse consentito un intervento terapeutico mirato nella maggior parte dei pazienti con HCC, concludono anch'essi che i costi molto alti fanno ritenere utile un'ulteriore e diversa stratificazione dei pazienti ad alto rischio.
- Nel 2014 J. Ramachandran<sup>9</sup> ha eseguito una revisione di numerose problematiche connesse alla diagnosi e alla terapia dell'HCC, con specifico riferimento alla popolazione indiana, e, a proposito dei programmi di sorveglianza, ha affermato la loro validità in quanto il notevole progresso di tutte le metodiche terapeutiche per l'HCC negli ultimi anni consente un rilevante aumento della sopravvivenza in caso di diagnosi precoce. Il rapporto costi/benefici è da ritenere non favorevole solo nel caso che il paziente risulti non curabile per la gravità della malattia epatica o per patologie concomitanti.

- Sempre nel 2014 Kasangara et al.<sup>10</sup> hanno pubblicato un'accurata revisione della letteratura condotta con una metodologia molto complessa, perché hanno eseguito ricerche su Medline e PsycInfo, sul Registro Centrale dei trial controllati e sul Database dei dati clinici del governo degli USA. Ulteriori informazioni sono state ottenute da revisioni sistematiche, da editoriali, da studi comunque pertinenti e dalla consultazione di esperti. Sono state ritrovate 13.801 citazioni e tra queste 2 *trial* controllati randomizzati, 18 studi osservazionali e 286 articoli *full-text* di potenziale significativo interesse. L'analisi dei risultati dei *trial* è stato insufficiente a dimostrare, anche per errori di selezione dei pazienti e per imperfezioni metodologiche, che vi sia una chiara evidenza di una differenza di mortalità tra i pazienti sottoposti e quelli non sottoposti a *screening*. Analoghe incertezze derivano dallo studio degli articoli *full-text* e di tutto il rimanente materiale disponibile. Gli AA. concludono che l'elevata mortalità per HCC e gli alti costi per la elaborazione di un programma veramente efficace per la diagnosi precoce e la terapia della neoplasia rendono necessario il raggiungimento di più forti e ben documentate evidenze, in maniera da dare ai pazienti e ai loro medici la certezza che siano assicurate le migliori cure disponibili, tali da incidere anche sulla mortalità.

## La stadiazione e la terapia

Formulata la diagnosi di HCC è necessario utilizzare un sistema di stadiazione per poter stabilire la gravità della malattia e decidere l'indirizzo terapeutico da seguire. Nel corso degli anni sono stati proposti molti sistemi di stadiazione, che prevedono la valutazione di variabili più o meno numerose. I principali, in ordine cronologico, sono indicati nella Tab. 2.

**Tab. 2 – Cronologia della pubblicazione dei principali sistemi di stadiazione dell'HCC**

---

Anno	
1985	Okuda <i>staging</i> <sup>11</sup>
1998	CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) <i>score</i> <sup>12</sup>
1999	GRETCH (GRoup d'Étude et de Traitment du Carcinoma Hépatocellulaire) o French <i>scoring system</i> <sup>13</sup>
1999	BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) <i>staging classification</i> <sup>14</sup>
2002	CUPI (Chinese University Prognostix Index) <sup>15</sup>
2003	JIC (Japanese Integrated Staging) <i>score</i> <sup>16</sup>
2010	AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM <i>staging</i> for Liver Tumors (T=Tumor; N=Regional lymph Nodes M=distant Metastasis). 7 <sup>a</sup> Revisione <sup>17</sup>

---

Dopo aver segnalato che:

- i sistemi di stadiazione proposti nei Paesi asiatici (Okuda, CUPI, JIC) in linea di massima non sono stati validati in altri Paesi o sono stati validati dagli stessi AA. solo per pazienti selezionati in base a una particolare prevalenza dell'eziologia della cirrosi (ad es. HBV);

- il *GRETCH scoring system* ha dimostrato una capacità prognostica inferiore agli altri sistemi di stadiazione per gli HCC in fase iniziale;
- la stadiazione TNM può avere un concreto valore solo nei pazienti che possono ricevere un trattamento chirurgico (trapianto e resezione del fegato);

appare opportuno concentrare l'attenzione sul *BCLC score* e sul *CLIP score*.<sup>18</sup>

Il *BLCL score*, proposto, come già detto, nel 1999, e revisionato nel 2003,<sup>19</sup> è stato validato negli USA e in Italia dagli studi di Marrero et al.<sup>20</sup> e di Grieco et al.<sup>21</sup>. I pazienti sono distinti secondo il numero dei noduli neoplastici, le loro dimensioni, la presenza di ipertensione portale o ittero, la classe di funzione epatica calcolata con lo *score* di Child-Pugh (C-P), articolato in 3 classi (A,B,C) in base a:

- assenza o entità dell'ascite e dell'encefalopatia epatica
- valori della bilirubinemia, dell'emoglobina e dell'INR,

e il grado di efficienza fisica valutato con il *WHO Performance Status (WPS)*:

- stadio 0: piena capacità di svolgere attività fisica
- stadio 1: sintomi minori, possibilità di un'attività fisica leggera, capacità di provvedere alle proprie necessità, ma incapacità di svolgere attività lavorative
- stadio 2: ore di veglia >50%, capacità limitata di provvedere alle proprie necessità, obbligo al letto o alla poltrona
- stadio 3: ore di veglia = 50%
- stadio 4: disabilità completa, obbligo al letto o alla poltrona.

La combinazione delle variabili su indicate consente di suddividere la malattia neoplastica in 4 stadi:

- Stadio iniziale (0): pazienti con neoplasia singola di diametro inferiore ai 2 cm, classe A di C-P, WPS 0, senza ipertensione portale e bilirubinemia.
- Stadio precoce (A): pazienti con HCC singolo o con un numero di noduli ≤ 3, ciascuno di diametro ≤ 3cm, classe A o B di C- P, WPS 0.
- Stadio intermedio (B): pazienti con neoplasia multinodulare (> 3 noduli di diametro > 3 cm), senza evidenza di invasione vascolare né di localizzazione extraepatica, classe A o B di C-P, WPS 0.
- Stadio avanzato (C): pazienti con neoplasia epatica con invasione portale, metastasi linfoghiandolari e a distanza (N1M1), classe A o B di C-P, WPS 1 o 2.
- Stadio terminale (D): pazienti in fase terminale, classe C di C-P, WPS >2.

Dalla stadiazione, come si vedrà successivamente, si ricavano dirette indicazioni alla strategia terapeutica.

Il *Cancer Liver Italian Program (CLIP) score*<sup>22</sup> elaborato da un gruppo di studio italiano nel 1998, utilizzando un database di 435 pazienti, con l'intento di superare i limiti dei sistemi TNM e Okuda, validato dagli stessi AA. in chiave prospettica nel 2000<sup>23</sup> e dallo studio di un'ampia casistica in Canada<sup>24</sup>, si è rivelato un sistema di stadiazione molto preciso, che include la funzione epatica secondo C-P, la morfologia macroscopica del tumore (uninodulare, multinodulare, massivo), l'estensione nel fegato, i valori diagnostici di AFP e la presenza di trombosi portale. La combinazione delle diverse variabili suddivide i pazienti in 6 categorie con una soddisfacente accuratezza prognostica e una buona capacità di scremare gruppi omogenei. Un recente studio multicentrico eseguito a Taipei ha comparato 11 sistemi di stadiazione e ha indicato il *CLIP score* come il miglior sistema prognostico in tutti i pazienti, indipendentemente

dalle differenze dell'eziologia virale e dagli interventi terapeutici attuati <sup>25</sup>. Il CLIP *score* ha anche il vantaggio di essere stato elaborato su dati di pazienti italiani. Come il BCLC e il GRETCH *staging system* è stato giudicato non valido nella previsione della sopravvivenza nei singoli pazienti <sup>26</sup>. A differenza del BCLC *staging system*, non indica dirette correlazioni tra stadi della neoplasia e opzioni terapeutiche. Soprattutto per questo motivo, il BCLC *score* è ancora considerato lo *standard* per la stadiazione e la decisione circa il trattamento dell'HCC dall'AASLD <sup>1</sup> e dall'European Association for the Study of the Liver <sup>27</sup>, ed è il sistema ampiamente più utilizzato nel mondo occidentale.

Tuttavia anche per il BCLC *score* non si può ritenere che sia un sistema di stadiazione perfetto, non abbisognevole di modifiche o integrazioni.

I problemi sono soprattutto: la possibilità e l'opportunità di rispettare la rigorosa indicazione del trattamento terapeutico e la mancata dimostrazione, attraverso studi prospettici, di un significativo effetto sulla mortalità globale.

### **A) Indicazione del trattamento terapeutico**

Le opzioni terapeutiche interventistiche, indicate dal BCLC *staging system*, sono la resezione chirurgica del fegato (RChF), il trapianto di fegato (TF), l'ablazione percutanea della lesione mediante alcolizzazione (PEI) o radiofrequenza (RF), la chemioembolizzazione transarteriosa (TACE). La chemioterapia e le terapie palliative sono da impiegare rispettivamente nei pazienti in stadio C, non eleggibili per la terapia interventistica e nei pazienti terminali.

La RChF e il TF sono attuabili in Europa nel 25-40% dei pazienti e in pazienti ben selezionati permettono la sopravvivenza a 5 anni di più del 50% dei soggetti trattati <sup>28</sup>.

La RChF, indicata nei pazienti classificati nello Stadio 0, non modifica i caratteri clinico-evolutivi della malattia epatica cronica, che è stata complicata dall'HCC, e può incidere in maniera anche significativa sulla funzione epatica residua.

Il TF è l'opzione terapeutica che consente anche la guarigione della malattia epatica di fondo. È indicato nei pazienti classificati nello stadio 0, ma con cirrosi complicata o con malattie associate, e nei pazienti classificati nello stadio A, la cui malattia neoplastica rientri nei criteri di Milano <sup>29</sup>, in assenza di malattie associate. È sollecitata anche un'espansione dei criteri per porre indicazione al trapianto nei pazienti con HCC; si è però rilevato che una più ampia indicazione riduce al 25% la sopravvivenza a 5 anni <sup>30</sup>. D'altronde al TF sono correlati alcuni importanti problemi, quali la disponibilità spesso non soddisfacente degli organi trapiantabili, la complessità legale e organizzativa dei trapianti di organo, il differente *outcome* del trapianto in relazione alla causa della malattia epatica di fondo.

Nei pazienti classificati nello stadio A, ma con cirrosi complicata o malattie associate l'opzione terapeutica è costituita dalle tecniche ablative locali per via transcutanea, che permettono la sopravvivenza a 5 anni del 50% circa dei soggetti trattati <sup>31</sup>.

La TACE viene proposta per i pazienti in stadio B, ma una metanalisi di 61 *trial* randomizzati controllati ha dimostrato che determina solo un incremento lieve della sopravvivenza <sup>32</sup>. Perciò nel BCLC *staging system* viene indicata come una tecnica ancora in fase sperimentale. Nel corso degli anni si è visto che le indicazioni terapeutiche del BCLC *staging system* non sono sempre rispettate o attuabili e che le ulteriori informazioni e i progressi ottenuti nelle tecniche interventistiche hanno invece fatto ritenere possibili terapie diverse da quelle consigliate, talora con risultati del tutto soddisfacenti.

Vi è una sostanziale convergenza di opinioni sulla più lunga sopravvivenza e su un minor tasso di recidive nei pazienti allo stadio 0 trattati con la RChF rispetto a quelli trattati con le tecniche ablative percutanee. Questo dato è confermato da recenti revisioni sistematiche e meta-analisi eseguite soprattutto nei Paesi asiatici <sup>33, 34</sup>. Ma circa 10 anni fa uno studio prospettico eseguito su 73 pazienti, con HCC su epatite cronica o su cirrosi classe A o B di C-P, trattati nell'Ospedale Universitario di Taipei e seguiti con un follow up di 12-59 mesi, ha documentato che per la terapia di 1 o 2 HCC con diametro  $\leq 3$  cm la PEI è sicura ed efficace come la RChF e che entrambi i trattamenti possono essere considerati come opzioni di primo livello per gli HCC di piccole dimensioni <sup>35</sup>. Fu et al., che, come già detto, si sono espressi a favore della RChF, precisano anche che la RF comporta un minor numero di complicanze e che ritengono necessarie ulteriori ricerche perché quelle che essi hanno esaminato hanno talora una metodologia inadeguata o eterogenea <sup>34</sup>. Un'altra meta-analisi ha documentato che la RF sembra essere una metodica superiore rispetto alla RChF nei pazienti con recidiva postoperatoria degli HCC che soddisfano i criteri di Milano a causa della sicurezza clinica. Anche questo dato va però interpretato con cautela perché il livello di significatività è basso (OR 0,21; IC95% 0-05-0,94 - P= 0,04) <sup>36</sup>. In uno studio di coorte italiano su 218 pazienti con un singolo HCC  $\leq 2$  cm in stadio iniziale o precoce trattati con RF è stata osservata un'ablazione completa del tumore in più del 90% dei casi, con recidiva locale < 1%, mortalità perioperatoria =1,8% e sopravvivenza a 5 anni = 68,5% <sup>37</sup>.

Dunque bisogna ritenere che anche le tecniche ablative percutanee (PEI, RF, assai più raramente laserterapia e crioterapia) possano costituire una corretta opzione terapeutica per i pazienti con diagnosi di HCC in stadio 0 o in stadio A. Possono influenzare la scelta numerosi fattori correlati al paziente (età, scarsa disponibilità ad un intervento resettivo, ecc) e alle dotazioni professionali e tecnologiche della struttura in cui il trattamento dovrebbe essere eseguito.

Dopo aver esposto un sintetico confronto tra RChF e tecniche ablative percutanee in genere, bisogna analizzare quale delle due principali tecniche (PEI e RF) offra risultati terapeutici migliori. Questo interrogativo, come vedremo successivamente, è di soluzione davvero difficile nello stadio precoce (A) con complicanze e nello stadio intermedio (B), ma si pone anche per gli HCC nello stadio iniziale (0).

Da alcuni AA. i risultati delle due metodiche nei tumori  $\leq 2$  cm sono ritenuti analoghi <sup>38</sup>. Per lesioni  $>2$  cm la RF appare capace di indurre una necrosi più completa ed uniforme, ma non vi è evidenza di una maggiore durata della vita <sup>30</sup>.

Sono stati già ricordati gli ottimi risultati ottenuti da Livraghi et al. con la RF <sup>37</sup>; ma nello studio non vi è una popolazione di controllo costituita da pazienti trattati con la PEI.

Nel 2008 Bouza et al. hanno eseguito una revisione sistematica e una meta-analisi dei *trial* controllati randomizzati o "quasi" randomizzati di adeguata qualità pubblicati in PubMed sino all'agosto 2008 e hanno rilevato la superiorità della RF nei confronti della PEI in termini di maggiore sopravvivenza e del controllo locale della malattia nei pazienti con HCC in fase precoce e con buona funzione epatica, non trattati chirurgicamente; precisano però che l'estensione dell'indicazione alla RF invece della PEI necessita di una valutazione del rapporto costo/efficacia <sup>39</sup>.

L'AASLD ritiene che nei tumori  $>2$  cm l'efficacia della RF sia superiore a quella dei PEI <sup>1</sup>. Uno studio prospettico egiziano su 90 pazienti con HCC su CE classe A o B di C-P ha fatto rilevare che la terapia combinata PEI/RF dà risultati migliori rispetto all'impiego delle singole tecniche in relazione all'efficacia dell'ablazione, alla durata della sopravvivenza e alla sicurezza <sup>40</sup>. Ovviamente questa conclusione necessita di conferme con studi ampi e multicentrici.

La RF ha costi più elevati e un maggior numero, fino al 10%, di complicanze (effusioni pleuriche, emorragie peritoneali) con un *range* di mortalità dallo 0% allo 0,3% <sup>1</sup>. In particolare sono a rischio di complicanze peritoneali le neoplasie a sede sottocapsulare, che pertanto non dovrebbero mai essere curate con la RF, indipendentemente dallo stadio BCLC.

La scelta del trattamento dei pazienti in stadio intermedio è ancora più complessa di quanto accennato in precedenza, perché allo stato attuale la TACE costituisce una vera alternativa terapeutica e non può più essere considerata un metodo di cura da attuare solo in condizioni sperimentali <sup>41</sup>.

Uno studio di coorte pubblicato nel 2012 dal gruppo (allargato) del CLIP ha valutato i dati relativi a 7215 pazienti seguiti in 10 ospedali pubblici della Campania con una prima diagnosi di HCC (codice ICD-9 155.0), di cui 2608 dimessi dopo una procedura terapeutica interventistica. I pazienti selezionati per una corretta analisi, senza errori di campionamento, sono stati 450. Sono stati presi in considerazione i risultati conseguenti alla RChE, alla RF, alla PEI, alla TACE e all'embolizzazione transarteriosa senza chemioterapia (TAE), eseguendo tre distinte comparazioni: RF vs PEI, RChE vs RF/PEI (combinata), TACE/TAE vs RF/PEI (combinata). La mortalità complessiva, che costituiva l'unico *end point* dello studio, è stata di 385 (91%) decessi dopo un *follow up* mediano di 7,7 anni. In nessun caso è stata dimostrata una significativa maggiore efficacia di una tecnica rispetto a quella di comparazione <sup>42</sup>.

Recentemente Di Costanzo e Tortora hanno affrontato in maniera molto attenta il problema della difficoltà della scelta della migliore opzione terapeutica degli HCC nello stadio intermedio secondo il BCLC *staging system*, che abbraccia una popolazione molto eterogenea, la cui malattia neoplastica può avere differente aggressività e può inserirsi su una patologia epatica



di fondo con alterazioni funzionali di variabile gravità. Essi ritengono che anche per il trattamento di un nodulo solitario >5 cm la RChF dovrebbe essere considerata la prima opzione. Se la RChF non è eseguibile, tra le terapie loco-regionali la TACE [o in alternativa la TARE (Transarterial RadioEmbolization)], è quella da impiegare preferibilmente, anche se risultati ancora migliori si possono ottenere con la combinazione della TACE e di un intervento ablativo percutaneo. Nei tumori multifocali ancora una volta la TACE deve essere considerata la terapia di prima linea, pur non dimenticando la possibilità di diversi trattamenti secondo le condizioni correlate al numero e alla sede dei noduli neoplastici: RChF in casi selezionati di tumori multifocali che coinvolgono 3 segmenti adiacenti, associazione della RChF e della terapia ablativa locale nei tumori bilobari. Il lavoro viene concluso con la proposta di un algoritmo molto articolato, che si differenzia dalle più semplici indicazioni del BCLC *staging system*. Ovviamente esso è attuabile solo in strutture sanitarie di alto livello, laddove siano disponibili competenze multidisciplinari molto esperte e capaci di affrontare un problema clinico così complesso <sup>43</sup>.

### **B) Stadiazione e mortalità globale**

In uno studio eseguito presso l'Unità di Gastroenterologia dell'Università Federico II di Napoli 92 pazienti consecutivi con una prima diagnosi di HCC sono stati suddivisi in 2 gruppi in relazione alla modalità di diagnosi della neoplasia (programma di sorveglianza o diagnosi incidentale). Tutti i pazienti sono stati classificati secondo il BCLC *staging system* e ad essi sono state proposte gli interventi terapeutici previsti per ogni stadio, ottenendo un'aderenza del 74%.

Nei 3 anni di *follow up* è stata rilevata una mortalità significativamente inferiore nei pazienti la cui diagnosi è stata ottenuta nel corso di un programma di sorveglianza rispetto ai pazienti con diagnosi incidentale. Evidentemente la tempestività della diagnosi ha consentito un valido intervento terapeutico.

Nei pazienti, invece, in cui la neoplasia è stata classificata nello stadio intermedio, non vi è stata dimostrazione che l'aderenza alle strategie proposte dal BCLC *staging system* determini una riduzione della mortalità, i cui fattori predittivi sono stati calcolati con il modello multivariato di Cox. Ancora una volta viene chiamata in causa l'eterogeneità dei caratteri delle neoplasie classificate in questo stadio, che non rendono possibile una selezione davvero precisa degli interventi terapeutici. Anche l'età più avanzata di questi pazienti, con elevata frequenza di malattie associate, può motivare, almeno in parte, la necessità di adottare, caso per caso, differenti trattamenti.

Naturalmente una mortalità significativamente più elevata è stata riscontrata nei pazienti in stadio D nei quali è stato possibile attuare solo la chemioterapia per os con sorafenib o la terapia palliativa<sup>44</sup>.

## Conclusioni

La sorveglianza periodica con l'US, per lo più associata al dosaggio dell'AFP serica, è da considerare una pratica corretta e importante, perché, a parte alcune perplessità relative soprattutto al rapporto costo/beneficio, vi è un'opinione quasi concorde secondo cui essa consente la diagnosi precoce dell'HCC, con successo degli idonei interventi terapeutici.

Nei pazienti in cui viene diagnosticato un HCC in stadio intermedio non vi è una adeguata dimostrazione di un aumento della durata della sopravvivenza correlato all'opzione terapeutica indicata dal BCLC *staging system*, che pertanto non possono essere accettate nella pratica clinica come "un comandamento" <sup>44</sup>. Anzi appare opportuna una revisione di tale sistema, che peraltro viene auspicata anche da alcuni componenti del BCLC *group* e dalle linee guida dell'AASLD, che, pur esprimendo, come già detto, un giudizio relativamente favorevole al BCLC *staging system*, ritiene necessario migliorare tutto il percorso diagnostico-terapeutico dell'HCC, ricercando gli *steps* molecolari che caratterizzano la transizione della malattia epatica di fondo in uno stato di malignità, eventuali marcatori biologici che consentano una diagnosi preclinica della neoplasia, nuove e migliori metodologie per l'approccio terapeutico e più efficaci possibilità di trattamento farmacologico degli stati avanzati di malattia <sup>1</sup>.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Disease. Management of hepatocellular carcinoma: An Update. *Hepatology* 2011; 53:1020-2
- <sup>2</sup> Raccomandazioni AISF per la gestione integrata del paziente con Epatocarcinoma. Roma, 15/3/2012. *Disponibili online*
- <sup>3</sup> Llovet JM, Bourroghs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907-17
- <sup>4</sup> Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48:251-9
- <sup>5</sup> Arguedas MR, Chen V, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Ame J Gastroenterol* 2003; 98:679-90
- <sup>6</sup> Trevisani F, Cantarini MC, Labate AM, et al. ITALian LIver CAncer (ITALICA) group. Surveillance for hepatocellular carcinoma in elderly Italian patients with cirrosi: effects on cancer staging and patients survival. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1470-6
- <sup>7</sup> Thompson Coon J, Rogers J, Hewson P, et al., Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis, *Br J Cancerol* 2008; 98:1166-75
- <sup>8</sup> Quian MY, Yuwei JR, Angus P, et al. Efficacy and cost of a hepatocellular carcinoma screening program at an Australian teaching hospital. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25:951-6
- <sup>9</sup> Ramachandran J. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4(Suppl.3):S50-6
- <sup>10</sup> Kansagara D, Papak J, Pasha AS et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;19:261-9
- <sup>11</sup> Okuda K, Okuda T, Obata H, et al. Natural History of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56:918-28
- <sup>12</sup> The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma. A retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998; 28: 751-5
- <sup>13</sup> Group d'étude et de Traitement du Carcinoma Hepatocellular. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999; 31:133-41
- <sup>14</sup> Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) staging classification. *Semin Liv Dis* 1999; 19:329-38

- <sup>15</sup> Leung TW, Tang AM, Zee B et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system and the CLIP staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002; 94: 1790-96
- <sup>16</sup> Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score). Its value and limitation, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003; 38:207-15
- <sup>17</sup> AJCC Cancer Staging Handbook. 7th Ed. Chicago, IL. 2010
- <sup>18</sup> Visconti M. Workshop "Carcinoma epatocellulare". Il carcinoma epatocellulare: opzioni terapeutiche. XII Congresso Nazionale FADOI, Roma 2007. Abstract Book pagg. 135-6
- <sup>19</sup> Llovet JM, Burroughs A, Bruix G. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907-17
- <sup>20</sup> Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41:707-16
- <sup>21</sup> Grieco A, Pompili M, Caminiti G, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP and BCLG staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005; 54:411-8
- <sup>22</sup> The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998; 28:751-5
- <sup>23</sup> The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Prospective validation of the CLIP score :a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 31:840-5
- <sup>24</sup> Levy I, Sherman M, the 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; 50:881-5
- <sup>25</sup> Liu PH, Hsu CY, Hsia CY et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: assessment of eleven staging systems. *J Hepatol* 2015. doi:10.1016/j.jhep..2015.10.029
- <sup>26</sup> Cammà C, Di Marco V, Cabibbo G, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a comparison of BCLC, CLIP and GRETCH staging systems. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:62-75
- <sup>27</sup> EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:908-43
- <sup>28</sup> Bruix J, Hesshmeier AJ, Forner A, et al. New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006; 25:3848-56
- <sup>29</sup> Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New Eng J Med* 1996; 334:693-9
- <sup>30</sup> Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liv Dis* 2005; 25:181-200
- <sup>31</sup> Llovet JM, Sala M. Non-surgical therapies of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:505-13
- <sup>32</sup> Lopez M, Villanueva M, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma. An updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1535-47
- <sup>33</sup> Dong W, Zhang T, Wang ZG, Liu H. Clinical outcome of small hepatocellular carcinoma after different treatments: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2014; 20:10174-82
- <sup>34</sup> Fu C, Liu N, Deng Q, et al. Radiofrequency ablation vs surgical resection on the treatment of patients with small hepatocellular carcinoma: a system review and meta-analysis of five randomized trials. *Hepatogastroenterology* 2014; 61:1722-9
- <sup>35</sup> Huang GT, Lee P, Tsang YM, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005; 242:36-41
- <sup>36</sup> Zhang CS, Zhang JL, Li XH, et al. Is radiofrequency ablation equal to surgical re-resection for recurrent hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria? A meta-analysis. *J Buon* 2015; 20:223-30
- <sup>37</sup> Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rate after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47:82-9
- <sup>38</sup> Llovet JM. Update treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2005; 40:225-35

- <sup>39</sup> Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Alcazar R et al. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009; 9;31-9
- <sup>40</sup> Azab M, Zaki S, El-Shetei AG et al. Radiofrequency ablation combined with percutaneous ethanol injection in patients with hepatocellular carcinoma. *Arab J Gastroenterol* 2011; 12:113-8
- <sup>41</sup> Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37:429-42
- <sup>42</sup> Signoriello S, Annunziata A, Lama N, et al. Survival after locoregional treatments for hepatocellular carcinoma: a cohort study in real-world patients. *Scientific World Journal* 2012; article ID 564706, 7 pages
- <sup>43</sup> Di Costanzo GG, Tortora R. Intermediate hepatocellular carcinoma: How to choose the best treatment modality. *World J Hepatol* 2015; 7:1184-91
- <sup>44</sup> Guarino M, Stroffolini T, Lombardo FL, et al. Lack of evidence that adherence to standard of care therapy improves survival in subjects with hepatocellular carcinoma in clinical practice. *J Med Virol* 2015; 87:1368-76

### **Parole chiave**

HCC, screening, sistemi di stadiazione, terapia