



Università Campus Bio-Medico di Roma

Corso di dottorato di ricerca in

PATOLOGIA OSTEONCOLOGICA

XXVII ciclo anno 2012

Titolo tesi

**Ruolo prognostico della risposta obiettiva in pazienti affetti
da Epatocarcinoma trattati con terapia loco-regionale:
confronto tra criteri EASL ed mRECIST**

Marianna Silletta

Coordinatore

Prof. Giuseppe Tonini

Tutore

Prof. Bruno Vincenzi

22 luglio 2015

INDICE

1. IL CARCINOMA EPATOCELLULARE

- 1.1 Introduzione
- 1.2 Epidemiologia
- 1.3 Fattori di rischio
 - HBV
 - HCV
 - Consumo di alcool
 - Steatosi epatica non alcolica e steatoepatite
 - Emocromatosi
 - Deficit di alfa-1antitripsina

2. DIAGNOSI E STADIAZIONE

- 2.1 Classificazione antomo-patologica ed istologica
 - HCC di piccole dimensioni
 - HCC avanzato
 - HCC nel fegato cirrotico
 - HCC in fegato non cirrotico
- 2.2 Presentazione clinica dell'epatocarcinoma
- 2.3 Esami diagnostici
 - Ecografia
 - Tomografia Computerizzata
 - Risonanza Magnetica Nucleare
 - Angiografia, Arterio-TC, Porto-TC, E Lipiodol-TC
 - PET
 - Biopsia epatica percutanea guidata
- 2.4 Sistemi Di Stadiazione
 - Criteri di stadiazione
 - La Classificazione TNM
 - Classificazione di Okuda
 - Lo score di Child-Pugh
 - Classificazione CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)
 - Sistema Barcellona Clinic Liver Cancer (BCLC)

3. TRATTAMENTI

- 3.1 Trattamento della malattia resecabile
- 3.2 Trattamento della malattia non resecabile

3.3 Trattamento della malattia non resecabile e non operabile

- Alcolizzazione percutanea (PEI)
- Ablazione a radiofrequenze
- Chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE)
- Chemioembolizzazione convenzionale
- Chemioembolizzazione segmentaria e subsegmentaria
- TACE con Drug Eluting Beads
- Radiembolizzazione e SIRT
- Altri trattamenti loco-regionali

3.4 Trattamento dello stadio avanzato

- La Chemioterapia
- Farmaci biologici

4. CRITERI DI RISPOSTA RADIOLOGICA

4.1 Criteri WHO e RECIST

4.2 EASL ed mRECIST

5. RAZIONALE DELLO STUDIO

6. OBIETTIVI DELLO STUDIO

7. MATERIALI E METODI

7.1 Selezione degli studi

7.2 Analisi statistica

8. RISULTATI

8.1 Valutazione della risposta

8.2 Sopravvivenza

9. DISCUSSIONE

10. CONCLUSIONI

11. BIBLIOGRAFIA

1. IL CARCINOMA EPATOCELLULARE

1.1 INTRODUZIONE

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è una delle più comuni e mortali neoplasie maligne al mondo, ogni anno responsabile della morte di più di 600.000 persone. In Italia si registrano annualmente quasi 6000 nuovi casi di tumore con una aggiunta di 4000 casi prevalenti, dovuti all'accumulo di molte migliaia di pazienti con malattie epatiche croniche causate da infezioni con virus dell'epatite B e C. Come in molti paesi industrializzati, anche in Italia il profilo epidemiologico del tumore si è venuto modificando negli ultimi decenni, soprattutto per l'emergenza dell'epatite C come prevalente fattore di rischio. La frequente presenza di malattia cirrotica di base associata al carcinoma epatocellulare, ha non solo implicazioni epidemiologiche, ma anche importanti riflessi clinici, soprattutto per quanto concerne le strategie di diagnosi precoce mediante screening e le strategie di cura. Ciononostante, la stragrande maggioranza dei pazienti sul territorio giunge a diagnosi con un tumore in fase avanzata, non suscettibile di trattamento radicale. Un numero significativo di questi pazienti trae vantaggio da trattamenti loco-regionali (ablazione/embolizzazione) e farmaci a bersaglio molecolare di recente sviluppo. I criteri di risposta standard (WHO e RECIST) utilizzati per valutare l'efficacia dei trattamenti locali, non sono risultati adeguati a valutare l'outcome clinico dei pazienti. Per tale ragione a partire dal 2000 due nuove metodologie di valutazione sono state implementate: i criteri EASL ed i criteri mRECIST.

L'obiettivo di questo studio è di selezionare e analizzare i lavori che hanno confrontato i due nuovi criteri di risposta per valutare una possibile differenza nel correlare la risposta ai trattamenti alla sopravvivenza e provare ad identificare il metodo più efficace.

1.2 Epidemiologia

Il carcinoma epatocellulare è la quinta neoplasia più comune al mondo e rappresenta la terza causa di morte correlata a tumore (1) dopo la neoplasia polmonare e quella gastrica. È il più comune tipo istologico tra tutti i tumori primitivi del fegato (più del 90% dei tumori primitivi del fegato). L'incidenza registrata dei tumori epatici è alta in molte aree del mondo in via di sviluppo (Figura 1). Più del 70% degli oltre 350.000 nuovi casi per anno nel mondo si verificano nei Paesi in via di sviluppo, nei paesi del Sud-Est asiatico, nelle regioni del Pacifico occidentale, del Sahara e dell'Africa meridionale (1). Nella maggior parte dei paesi sviluppati, i tassi di incidenza sono inferiori a 5/100.000 maschi e 2.5/100.000 femmine. Tassi intermedi (5-10/100.000 maschi) si registrano in molte aree del Sud e centro Europa, compresa l'Italia. L'incidenza del carcinoma epatocellulare aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età, in tutte le popolazioni, presentando un picco all'età di 70 anni (2,3). L'incidenza di tumore epatico è 2-3 volte più elevata negli uomini che nelle donne e la

differenza tra i sessi è maggiore nelle aree ad elevata incidenza che non in quelle a bassa incidenza. Complessivamente nel mondo, si è registrato un aumento dell'incidenza di tale neoplasia, dato strettamente connesso con l'incidenza dei differenti fattori di rischio per la patologia. Ad esempio, gli andamenti della mortalità dell'HCC in Europa vengono principalmente ricondotti a variazioni nella prevalenza sia di HBV che di HCV nelle diverse popolazioni e, al loro interno, nei diversi gruppi di età. Di conseguenza, le diminuzioni nella mortalità nel Sud Europa sono almeno in parte attribuibili alla diminuita prevalenza di HBV in questi paesi e recentemente per i più giovani, in seguito all'introduzione della vaccinazione per l'HBV negli anni '80 (4,5). In Italia si registra una minore incidenza al Centro rispetto al Nord e al Sud. La differenza esistente tra Nord e Sud si può spiegare con la differente incidenza di infezioni sostenute da virus epatitici (in particolare HCV). La prevalenza dell'infezione da HCV è più alta negli anziani, il che conferma che la sua diffusione è stata più elevata in passato, in conseguenza della frequente diffusione di pratiche di iniezioni parentali non sterili. Ciò può spiegare l'aumento dell'HCC in Italia fino agli anni '90 e la sua successiva diminuzione (6). Per quanto riguarda il virus HBV, il suo ruolo in Italia è mitigato dalla presenza di un vaccino efficace, che è stato somministrato obbligatoriamente a partire dall'anno 1978 (7). L'infezione cronica virale con HBV e HCV è un fattore di rischio per epatocarcinoma, non solo perché induce cirrosi, ma anche attraverso meccanismi diversi (la presenza di virus infatti raddoppia il rischio di tumore nei pazienti con cirrosi). Da questo si evince come il carcinoma epatocellulare sia un problema prioritario della sanità Italiana e la cirrosi epatica sembra costituire il singolo fattore più importante per sviluppo di HCC.



Figura 1: Incidenza dell'HCC in base alla distribuzione geografica in Europa
(L'intensità del colore è direttamente proporzionale all'incidenza dell'HCC); *Journal of Hepatology*, 2012

1.3 Fattori di rischio

Nella stragrande maggioranza dei casi l'Epatocarcinoma insorge sulla base di un fegato affetto da cirrosi. Pertanto è possibile comprendere come i fattori eziologici delle due patologie coincidano largamente. L'epatite B e C rappresentano i principali fattori di rischio per lo sviluppo di epatocarcinoma, responsabili di circa l'85% degli HCC nel mondo. La cirrosi epatica è il primo fattore di rischio per lo sviluppo di HCC (8). Cofattori per sviluppo di HCC su cirrosi sono: la co-infezione dei virus HBV e HCV, il genotipo C del virus HBV, e il genotipo 1b del virus HCV e valori di transaminasi costantemente elevate (oltre 5 volte i valori normali). L'infezione da singolo virus epatitico comporta un rischio relativo di sviluppo di HCC di 20 volte. La infezione HBV+HCV invece comporta un rischio relativo di circa 80 volte. Altre cause riconosciute di HCC sono: l'abuso di alcool, malattie metaboliche ereditarie (come l'emocromatosi e il deficit di alfa-1 antitripsina), l'esposizione ad Aflatossina e la Sindrome metabolica (obesità, diabete e steatosi epatica). Ora andremo ad analizzare singolarmente ciascun fattore di rischio sopra menzionato.

HBV

Globalmente il virus HBV è il più importante e frequente fattore di rischio per lo sviluppo di epatocarcinoma, essendo ad esso attribuibili il 53-80% dei casi di epatocarcinoma. Le aree geografiche a maggiore endemia di HBV (Cina, Sud-est asiatico, Africa sub sahariana), sono anche le medesime aree nelle quali l'epatocarcinoma risulta essere la neoplasia di maggiore riscontro.

Uno studio effettuato in Taiwan avrebbe dimostrato come l'introduzione di un vaccino anti-HBV abbia ridotto notevolmente l'incidenza di portatori di HBsAg, nei successivi 20 anni. Molti sono stati gli studi che hanno dimostrato come l'infezione da HBV, in concomitanza con altri fattori di rischio per epatocarcinoma, indichi un aumento del rischio relativo di sviluppo di suddetto tumore (9). L'HBV, pur essendo un virus a DNA, si replica come se fosse un retrovirus, cioè attraverso la trascrizione inversa di un RNA pregenomico (pgRNA), che è una sua forma replicativa intermedia. Proprio come i retrovirus, il DNA dell'HBV può integrarsi nel genoma delle cellule epatiche ospiti, evento cui si ascrive un ruolo primario nell'attività pro-oncogena del virus (10).

L'HBV appartiene alla famiglia degli Hepadnaviridae, virus a DNA, caratterizzati da pronunciato epatotropismo. Sono stati classificati 8 genotipi diversi (A-H), in base alla differente sequenza nucleotidica del genoma virale. Tali genotipi hanno una distribuzione diversa dal punto di vista geografico: i genotipi più frequenti in Asia sono i B e C, quelli più frequenti in Africa, India ed in Europa sono invece i genotipi A e D. Per quanto riguarda la correlazione tra diversi genotipi e possibilità di sviluppo dell'epatocarcinoma sembrerebbe esistere un rapporto tra mutazioni nella regione Precore-core e patogenicità. La mutazione

puntiforme della regione Pre-core, che è responsabile della sostituzione di una Adenina con la Guanina, è quella più nota (in posizione 1986). Tale mutazione sembra tra l'altro essere responsabile della formazione di uno stop-codon, il che implicherebbe un segnale di STOP nella sintesi proteica. Tutto questo determinerebbe l'assenza dell'antigene E maturo. Questa mutazione, di contro, non è stata riscontrata nel genotipo A dell'HBV, mentre risulta essere presente nei genotipi B, C e D. Tale mutazione G1896A conferirebbe al virus una maggiore stabilità bio-molecolare nella regione Precore-core, determinando una più efficace attività replicativa e una migliore capacità di persistenza del virus nell'ospite (11). L'antigene E media il riconoscimento da parte dell'ospite delle cellule nelle quali sia avvenuta infezione. Pertanto le cellule epatiche che presenteranno la variante HBe-negativa saranno resistenti alla distruzione da parte del sistema immunitario dell'ospite, essendo così in grado di perpetuare l'infezione virale. Tale integrazione genomica determina una instabilità che causa delezioni, traslocazioni cromosomiche e duplicazioni. Ciò può avvenire all'interno di geni addetti alla regolazione della replicazione cellulare, crescita cellulare e apoptosi. Tra i siti di inserzione del DNA virale vi sono quelli che coinvolgono geni oncosoppressori, che sono addetti ad un controllo negativo della replicazione virale, quali ad esempio p53, Cyclin D1 e D6 ed Rb (12) e la cui disattivazione favorisce il processo pro-oncogenico. Altro meccanismo prevede la trans-attivazione di alcuni geni cellulari, per mezzo della proteina virale X (proteina di 153 aminoacidi). Sebbene il meccanismo non sia ancora chiaro si ipotizza che la proteina X vada ad attivare alcuni importanti fattori di trascrizione, a loro volta in grado di biosintetizzare proteine capaci di stimolare la proliferazione delle cellule epatiche (13), mediante l'attivazione di protein-chinasi coinvolte nel controllo della crescita cellulare (Figura 2).

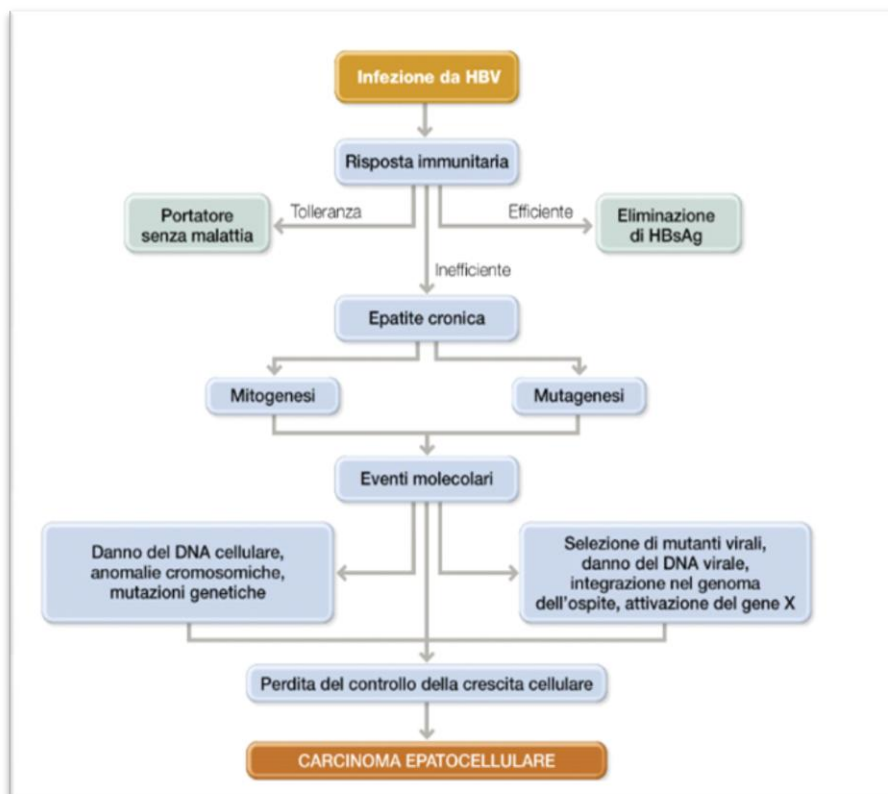


Figura 2: Meccanismi implicati nello sviluppo di HCC associato ad infezione da HBV

La rilevazione sierica dell'antigene HBsAg indica l'avvenuta infezione da parte del virus HBV. Qualora vi fosse una successiva scomparsa di tale antigene, ciò indicherebbe un'adeguata clearance operata dall'ospite, e quindi una risposta immunitaria efficiente nella sua eliminazione. Grazie all'utilizzo della PCR (Polymerase Chain Reaction) è possibile rilevare, in pazienti risultati negativi all'antigene HBsAg, la presenza del genoma virale dell'HBV, identificando soggetti considerati portatori dell'infezione, che in tal caso viene definita occulta. L'epatite B occulta è una forma di epatite abbastanza frequente, sia nei pazienti negativi per tutti i markers sierologici tipici, sia nei pazienti con presenza di anticorpi anti-HBs e anti-HBc (14). In pazienti portatori di HBV, una coesistente infezione attiva da HCV sembrerebbe aumentare il rischio di sviluppo di carcinoma epatocellulare probabilmente per un meccanismo di fibrosi accelerata fino allo sviluppo della neoplasia (15).

L'alta carica virale, l'eterogeneità della regione pre-core e la presenza di genotipi virali oncogeni sono fattori sinergici per la carcinogenesi epatica. Il virus C inoltre spesso è responsabile di una epatite cronica ed è un importante fattore di rischio per l'insorgenza di cirrosi epatica e di epatocarcinoma. E' chiaro quindi come una coesistenza nello stesso individuo di tali infezioni, aumenti in modo significativo il rischio di sviluppo di neoplasia epatica.

HCV

L'HCV è un virus costituito da un singolo filamento di RNA a simmetria icosaedrica, rivestito da un involucro pericapsidico, in cui sono inserite le glicoproteine virus specifiche E1 ed E2. Il gene C che codifica per la proteina Core (p21) sembra essere coinvolta in diversi processi cellulari, come il metabolismo lipidico, l'apoptosi, la trasformazione e la proliferazione cellulare, potendo fungere da attivatore di alcuni oncogeni cellulari. Ad oggi si è a conoscenza di 6 diversi genotipi dell'HCV, numerati da 1 a 6, e di numerosi sottotipi (identificati con lettere: 1a,1b, etc.). Indipendentemente dall'induzione della cirrosi, il virus HCV, incapace di integrarsi nel genoma cellulare, è chiamato in modo diretto in causa nell'oncogenesi epatica in corso di infezione cronica. In quanto virus spiccatamente epatotropo, si replica primariamente nel fegato. L'infezione cronica da HCV è caratterizzata dalla persistenza del genoma virale nel sangue per almeno sei mesi dall'insorgenza dell'infezione acuta.

La percentuale di cronicizzazione è dipendente da vari fattori come l'età al momento dell'infezione, il sesso maschile, la razza, l'assenza di ittero nel corso dell'infezione acuta, il tipo di inoculo e la carica virale infettante, la confezione con altri virus, come l'HIV e l'HBV, che condividono con l'HCV la modalità di trasmissione per via ematica, l'abuso di alcool e la presenza di una sindrome metabolica da insulino-resistenza.

Uno dei principali fattori di rischio per contrarre l'infezione da parte del virus HCV è l'esposizione a sangue infetto, mediante l'utilizzo di sostanze illecite per via iniettiva (16); questo risulta essere, da solo, responsabile del 50-60% dei casi di infezione da virus C. La presenza di anticorpi anti-HCV è rilevabile nel 75-95% dei soggetti che abusano di sostanze illecite per via iniettiva, una percentuale ben più elevata rispetto a quella riscontrabile per il virus HIV e anche per il virus HBV.

La trasmissione sessuale del virus epatitico C sembra essere responsabile invece del 20-30% dei casi totali, e in tal caso è meno diffusa rispetto alla trasmissione sessualmente trasmessa dei virus HIV e HBV. Ruolo importante hanno anche le esposizioni accidentali a punture di ago, particolarmente in ambito professionali, emodialisi, procedure mediche di vario genere, infezioni contratte in ambito familiare, trattamenti estetici e le infezioni perinatali. In passato la principale modalità di trasmissione parenterale era rappresentata dalle trasfusioni di sangue e dagli emoderivati provenienti da donatori infetti. Oggi tale rischio si è notevolmente ridotto grazie allo screening sierologico e molecolare dei marcatori di HCV nei donatori.

Il rischio di cronicizzazione non è prevedibile ed è possibile soltanto monitorizzare l'andamento clinico dell'infezione primaria. Nei casi nei quali l'infezione da virus C ha un andamento di tipo sub-clinico, non marcata dalla presenza di ittero, sembra ci sia maggiore probabilità di sviluppare una cronicizzazione dello stesso, rispetto a quei casi nei quali

l'infezione acuta da HBV risulti manifesta, con presenza clinicamente rilevabile di ittero. L'infezione acuta da HCV sintomatica si risolverebbe infatti nel 40-50% dei casi, al contrario di quella asintomatica che si risolverebbe in meno del 10% dei casi (17).

La cronicizzazione dell'infezione da parte di HCV correla con un aumentato rischio di cirrosi epatica. Durante l'infezione cronica da HCV si verificherebbe una selezione delle varianti virali che sono in grado di determinare trasformazione cellulare, inducendo resistenza agli effetti del TNF-Beta che sono sostanzialmente anti-proliferativi. In tale meccanismo sembrerebbe implicata l'azione delle proteine del core sulle proteine mitocondriali che determinerebbe aberrazioni genetiche correlate alla crescita cellulare, l'attivazione di fattori di trascrizione e alterazioni del ciclo cellulare (modulando l'espressione genica cellulare e la trasduzione dei segnali intracellulari). Tali alterazioni, in modo combinato, potrebbero determinare lo sviluppo di HCC nell'infezione da HCV (18). Differenti studi hanno dimostrato che il tasso di proliferazione cellulare misurato nel fegato dei soggetti con cirrosi epatica, correla con il rischio di sviluppare HCC: una maggiore attività proliferativa si assocerebbe ad una più elevata incidenza di HCC. Dal punto di vista istologico il più precoce fattore di rischio è la presenza di focolai displastici nel fegato, associati ad una età superiore ai 55 anni ed alla cirrosi epatica (19). Dal punto di vista istopatologico sia l'invasione stromale, sia l'arterializzazione dei vasi venosi, sono segni attendibili di trasformazione neoplastica.

La cancerogenesi epatica si verifica per eventi successivi a partire da un focolaio monoclonale ad un nodulo displastico, prima di basso grado, poi di alto grado, fino ad arrivare allo stato di early cancer, con successiva invasione stromale, metastatizzazione e passaggio ad uno stadio avanzato (20).

Consumo di alcool

Il consumo cronico di alcool è uno dei maggiori fattori di rischio implicati nella genesi tumorale. L'alcool, insieme all'infezione da virus epatitici come HBV ed HCV, è considerato ad oggi la principale causa di epatopatie al mondo (21). Il meccanismo di cancerogenesi sembrerebbe mediato dall'acetaldeide. Le alterazioni indotte dall'etanolo sugli epatociti coinvolgono tre diversi sistemi enzimatici: il sistema delle alcol-deidrogenasi (ADH), il sistema degli enzimi microsomiali epatici (MEOS), e il sistema delle catalasi (22). Il citocromo CYP2E1 è il principale componente del MEOS, che in caso di abuso di alcool, diventa il sistema principale per la metabolizzazione dell'etanolo, poiché è indotto dall'alcool stesso. Il citocromo CYP2E1 può favorire la trasformazione di molecole pro-cancerogene in composti con attività cancerogena (attivazione).

L'etanolo è classificato tra i carcinogeni certi (Gruppo 1) per l'uomo, dalla IARC (International Agency for Research on Cancer) (23). L'abuso cronico di alcool causa un'elevata concentrazione di acetaldeide, mutageno diretto, in grado di indurre mutazioni puntiformi.

Legandosi alle proteine nucleari, essa danneggia i sistemi di riparazione del Dna, e induce la formazione di addotti al Dna, determinando errori di replicazione, o mutazioni di oncogeni e oncosoppressori. I prodotti finali del metabolismo intra-epatico dell'etanolo porteranno all'induzione di uno stress ossidativo, deficit dei sistemi antiossidanti, danni prodotti dall'acetaldeide e i suoi addotti, alterazioni mitocondriali, alterazioni del metabolismo lipidico, e produzione di citochine pro-infiammatorie. Tutti questi meccanismi si rendono responsabili di condizioni anatomico-cliniche quali steatosi epatica, steatosi complicata da infiammazione, staeatoepatite, fino alla fibrosi, cirrosi ed in ultimo epatocarcinoma (Figura 3).

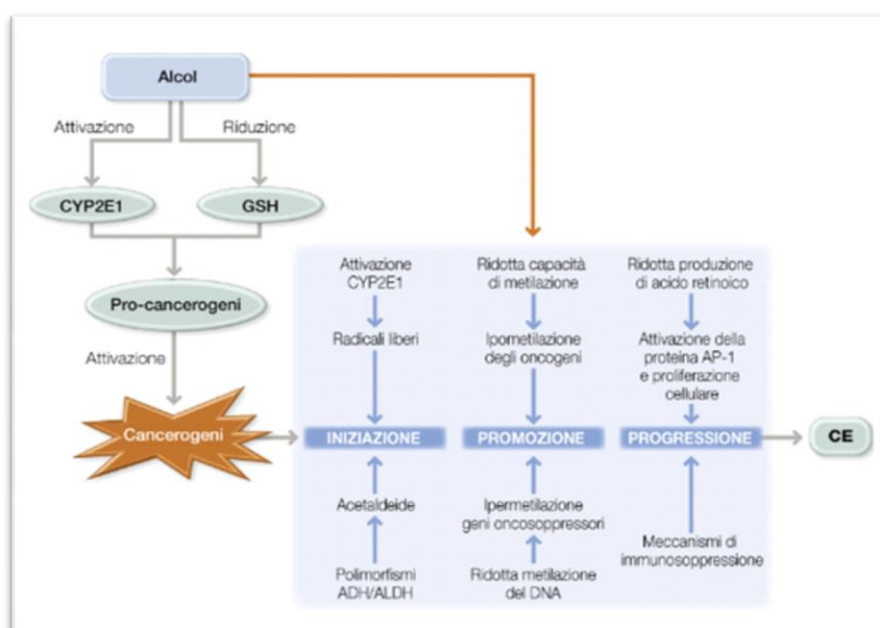


Figura 3: Etanolo e cancerogenesi epatica (Stickel et al. Gut 2002;51:132-139)

L'assunzione giornaliera di 40-60 grammi nell'uomo e 20-40 grammi nella donna per diversi anni può causare cirrosi ed aumentare di conseguenza il rischio di tumore. Nel complesso, i risultati di diversi studi suggeriscono che il consumo di 20-40 g/die di etanolo corrisponde a una "soglia" di non tossicità per gli uomini. Per le donne, invece, il livello di consumo non pericoloso è ritenuto di 10-20 g/die, data la maggiore suscettibilità femminile all'alcol.

L'abuso di alcool si associa ad una maggiore severità delle lesioni istologiche epatiche, ad un maggiore rischio di epatocarcinoma e di mortalità epato-specifica; riduce inoltre la risposta al trattamento anti-virale con interferone. Numerosi studi hanno documentato che oltre l'HCC, l'abuso di etanolo sarebbe correlato ad una maggiore incidenza di un altro tumore primitivo epatico, il colangiocarcinoma, nonostante quest'ultimo sia sicuramente meno frequente.

Si pensa che il consumo di alcol determini l'insorgenza di steatosi epatica in tutti i soggetti approssimativamente; tra questi una percentuale tra il 10-35% svilupperà fibrosi epatica (con o senza flogosi), e quindi epatite alcolica, che nell'8-25% dei casi progredisce fino a determinare cirrosi. La cirrosi in ultimo, progredirebbe fino a determinare epatocarcinoma nell'1-2% dei casi l'anno. La cirrosi epatica è il risultato finale di un processo di continuo danno e successiva riparazione del parenchima epatico, con formazione di ponti fibrosi tra le unità elementari epatiche, i lobuli. Qualora vi sia già instaurata una condizione di cirrosi, l'astinenza e l'eliminazione dell'alcol, sembrerebbe rallentare in parte l'evoluzione della patologia verso uno scompenso epatico, e infine il decesso del paziente. Gli effetti della cessazione o riduzione del consumo di alcol invece appaiono sensibili in presenza di steatosi o epatite alcolica, con possibilità di una completa regressione del quadro patologico. Non vi sono a tutt'oggi dati su altri aspetti del consumo, in particolare l'età dell'inizio dell'abitudine e gli anni di durata del consumo di bevande alcoliche. Analogamente, poco indagato è l'aspetto riguardante il tipo di bevanda alcolica più consumata. Studi sperimentali mostrano però come alcuni componenti del vino, come i flavonoidi e la quercitina, possano inibire l'attivazione delle cellule stellate, confermando così l'ipotesi di un eventuale ruolo protettivo di alcuni composti del vino nei confronti dei composti nocivi dell'alcol, che non sarebbero presenti in altre bevande alcoliche.

Numerosi studi clinici ed epidemiologici dimostrano una frequente associazione tra infezione da HCV e consumi elevati di alcol, vista la maggiore prevalenza di infezione da HCV tra gli alcolisti rispetto alla popolazione generale. Meno frequente è invece il riscontro di una associazione tra infezione di HBV ed elevato consumo di alcol.

Ovviamente la presenza di più fattori di danno epatico può causare problematiche di maggiore rilievo, rispetto alla presenza di un singolo fattore nocivo. Alcuni studi caso-controllo condotti in Paesi occidentali hanno analizzato l'interazione tra un consumo di 40-60 g/die di alcol e la presenza di infezione da HCV o HBV (soprattutto il primo): il rischio relativo di Carcinoma epatico risulta maggiore nei pazienti con sola infezione da HCV o HBV da solo rispetto al consumo elevato di alcol, ma l'effetto è influenzato dalla compresenza di due fattori, mostrando così un effetto sinergico tra alcol e virus. E' evidente ed ampiamente dimostrato che l'alcol sia un agente cancerogeno per l'uomo, e che via sia una relazione dose-effetto tra alcol e rischio di insorgenza di HCC, con differenze a parità di dosi tra uomini e donne. Le donne infatti risultano essere più suscettibili al danno epatico da alcol a parità di dosi. E' inoltre chiaro come l'alcol possa aggravare la patologia epatica determinata da altri fattori, in particolare se indotta da HCV, aumentando sinergicamente il rischio di carcinoma epatocellulare. Per quanto un consumo moderato di alcol venga genericamente considerato addirittura benefico per gli effetti protettivi nei confronti della cardiopatia ischemica, non è possibile definire con certezza una dose soglia di assenza di rischio. Ad oggi, i limiti di

consumo di alcool raccomandati dai principali organismi internazionali, espressi in UA, sono 1-2 per le donne e 2-3 per gli uomini, essendo 1 UA equivalente a 12 g di alcol, per cui i limiti di non pericolosità sono di 10-20 g/die di alcol per le donne e 30-40 g/die per gli uomini. Questi limiti sono validi per una popolazione di adulti sani. In presenza di fattori di rischio per malattie epatiche, come le epatiti virali, è consigliabile comunque l'astensione completa dall'alcol.

Steatosi epatica non alcolica e steatoepatite

La steatosi epatica non alcolica, (NAFLD, Non-alcoholic Fatty liver disease), rappresenta una delle principali cause di epatopatia cronica. La NAFLD comprende uno spettro di patologie epatiche caratterizzate dall'accumulo di grasso su base metabolica, comprendendo quindi la steatosi epatica non alcolica (NAFL) e la Steatoepatite non alcolica (NASH) (24).

La diagnosi di NAFLD è una diagnosi che si fa per esclusione ed è di per sé una condizione a basso rischio di progressione; ciò non può dirsi ugualmente per la steatoepatite non alcolica (NASH), che, sebbene sia considerata una condizione benigna, risulta essere associata allo sviluppo di fibrosi epatica, e cirrosi, nel 20% dei casi (25). In base a questi dati, è stato rilevato che una percentuale significativa di pazienti con diagnosi di cirrosi criptogenetica (CC) è probabilmente dovuta a NAFLD, confermando così l'importanza epidemiologica e clinica di questa condizione (26).

La NAFLD è probabilmente alla base dello sviluppo di Cirrosi Criptogenetica in una percentuale significativa di pazienti. Non è ancora noto se l'HCC che si sviluppa in questi pazienti sia una evoluzione finale del processo cirrotico, oppure se il ruolo preponderante lo giocano invece i sottostanti fattori di danno metabolici.

La steatoepatite (NASH) è una forma intermedia di danno epatico, caratterizzata da steatosi, infiammazione multifocale del parenchima, corpi ialini di Mallory e morte degli epatociti (sia per ballonizzazione che per necrosi). Lo sviluppo di HCC in un paziente con sindrome metabolica, obesità e diabete è attribuibile in gran parte alla presenza concomitante di NASH.

Numerosi studi dimostrano inoltre una correlazione tra l'eccesso di tessuto adiposo e obesità e l'aumento di rischio di HCC, da 1.5 a 5 volte nei soggetti obesi; dati epidemiologici mostrano anche un aumento di rischio di HCC in soggetti con diabete mellito tipo 2 (27). Lo sviluppo di HCC su fegato affetto da NAFLD si basa su una concomitanza di fattori, tra i quali, l'epatopatia di base e il suo potenziale cancerogeno (steatosi-infiammazione), e la predisposizione all'evoluzione neoplastica insita nei disordini metabolici (ad esempio obesità e diabete) (Figura 4).

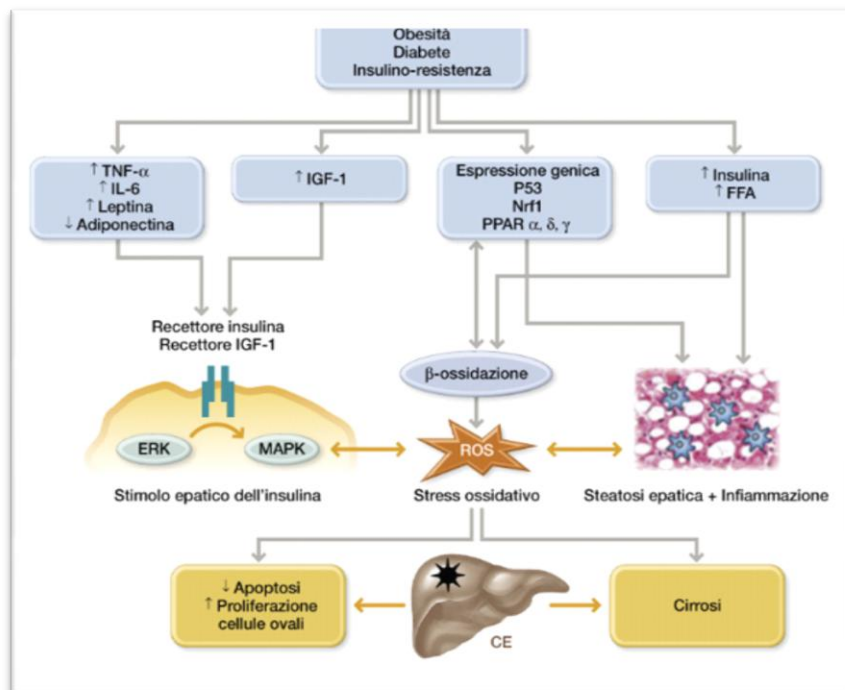


Figura 4: Ipotesi patogenetiche sullo sviluppo di epatocarcinoma su NASH

Emocromatosi

L'emocromatosi, patologia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva, associata al gene HFE (Emocromatosi di tipo I, HFE-HCC) è una ulteriore entità nosologica associata a sviluppo di correlata all'HCC (28). Tale patologia si caratterizza per un aumentato assorbimento di ferro a livello della mucosa gastrointestinale, con conseguente accumulo dello stesso a livello del fegato, della cute, del pancreas, del cuore, delle articolazioni e dei testicoli. Si ipotizza che alcuni radicali prodotti dall'epatocita sovraccaricato di ferro, siano in grado di innescare alterazioni del DNA e mutazioni in geni oncosoppressori, e/o alterazioni immunologiche che possano favorire l'insorgenza di HCC (29).

Deficit di alfa-1antitripsina

Il deficit di alfa-1 antitripsina è una condizione genetica ereditaria autosomica recessiva (a penetranza variabile) che configura, nella sua forma classica, associata all'omozigosi dell'allele A1ATZ, la causa più comune di epatopatia nei bambini. Il disordine è provocato da mutazioni nel gene SERPINA1, localizzato in 14q32.1, che codifica per la glicoproteina alfa1-antitripsina (AAT), il cui ruolo primario consiste nell'inibizione dell'elastasi neutrofila, una proteinasi rilasciata dai neutrofili durante i fenomeni infiammatori. Queste mutazioni provocano l'insorgenza di varianti di alfa1-antitripsina, alcune delle quali, definite come deficitarie, si associano a ridotti livelli sierici della glicoproteina. Tale proteina è prodotta a livello epatico, ma svolge la sua principale funzione a livello polmonare. Questa alterazione

quindi conferisce maggior rischio, rispetto ai soggetti che non sono portatori di tale alterazione, di sviluppare in età adulta patologie quali enfisema polmonare e cirrosi epatica. La patologia epatica nei soggetti portatori di questa alterazione genetica, può manifestarsi entro il primo anno di vita, oppure più tardivamente, tra la quinta e la sesta decade sotto forma di epatopatia cronica, cirrosi epatica, con possibile evoluzione ad epatocarcinoma. Il danno epatico da A1AT sembra essere indotto da un meccanismo tossico dovuto all'accumulo della proteina AT mutata a livello del reticolo endoplasmatico degli epatociti. Anche topi transgenici per il gene umano mutato ATZ hanno mostrato di manifestare infiammazione a livello epatico ed HCC con le medesime inclusioni epatocitarie (30). E' ipotizzabile che esistano alcune variabili in grado di condizionare la progressione di tale deficit, favorendo e/o proteggendo il soggetto rispetto allo sviluppo di epatopatia in soggetti omozigoti.

2. DIAGNOSI E STADIAZIONE

2.1 Classificazione antomo-patologica ed istologica

Tra i tumori primitivi del fegato, il carcinoma epatocellulare (HCC), è sicuramente il più frequente. La classificazione secondo l'Organizzazione mondiale della Sanità (WHO 2000 (31)) prevede 6 differenti istotipi di tumori epiteliali maligni del fegato (Tabella 1).

Classificazione tumori epiteliali maligni del fegato
Carcinoma epatocellulare (carcinoma a cellule epatiche)
Colangiocarcinoma intraepatico (carcinoma dei dotti biliari periferici)
Cistoadenocarcinoma dei dotti biliari
Colangiocarcinoma e carcinoma epatocellulare combinati
Epatoblastoma
Carcinoma indifferenziato

Tabella 1: tumori epiteliali maligni del fegato (OMS, 2002)

L'HCC è in grado di esprimere tutto lo spettro fenotipico, dalla cellula progenitrice alla cellula epatocitaria o colangiocitica matura. Questa constatazione in qualche modo concorda con l'ipotesi che anche a livello epatico, come avviene in altri organi, un tumore primitivo possa insorgere da cellule staminali/ progenitrici (32).

I progressi delle tecniche di immagine e della chirurgia e l'applicazione di tecniche molecolari hanno consentito l'identificazione di lesioni morfologiche con significato preneoplastico sia di forme precoci di epatocarcinoma, con caratteristiche clinico-patologiche peculiari:

- Focus displastico

- Nodo displatico
- Piccolo epatocarcinoma
- A margini indistinti
- Nodulare
- Epatocarcinoma avanzato

HCC di piccole dimensioni

Il carcinoma epatocellulare può essere definito di piccole dimensioni quando il suo diametro risulta inferiore o uguale ai 2 cm. E' possibile identificare due differenti forme di HCC:

- HCC a margini indistinti
- HCC nodulare

Le differenze tra le due tipologie sono schematizzate nella Tabella 2:

	Margini Indistinti	Nodulare
Capsula	Assente	Presente
Spazi Portali Intratumorali	Presenti	Assenti
Ben Differenziato	80%	40%
Invasione Vascolare	5%	27%
Metastasi Intraepatiche	0%	10%

Tabella 2: Differenze clinico - patologiche tra HCC a margini indistinti e HCC a margini nodulari

Il gruppo internazionale di Consenso per l'Epatocarcinoma ha definito di recente i criteri anatomopatologici per la diagnosi di HCC precoce (33). Questi criteri comprendono:

- Aumentata densità cellulare (due volte maggiore di quella del tessuto circostante), con aumentato rapporto nucleo-citoplasma;
- Presenza di spazi portali intratumorali;
- Pattern pseudo ghiandolare;
- Diffusa steatosi (presente nel 40% dei casi);
- Presenza di arterie isolate.

Alcuni ulteriori marcatori immunoistochimici, tra cui Glypican-3, heat shock protein-70 e glutamina sintetasi sembrano utile utilizzare contemporaneamente tali marcatori perché è stato dimostrato che la positività di almeno due di essi avrebbe una sensibilità del 72% ed una specificità del 100% nel predire la malignità della lesione epatica. Queste due forme descritte, oltre ad avere caratteristiche anatomopatologiche differenti, si comportano biologicamente come entità diverse. Le forme a margini indistinti hanno una prognosi più

favorevole con sopravvivenza a 5 anni di circa il 90% rispetto al 48-54% del tipo nodulare. La forma nodulare pertanto si comporta come un HCC avanzato, ma di piccole dimensioni.

HCC avanzato

L'epatocarcinoma avanzato viene definito in base alla struttura architetturale e le caratteristiche nucleari, fattori che conferiscono la possibilità di classificare e definire il grado di differenziazione della neoplasia (34).

Il pattern di crescita delle cellule neoplastiche, è di rilievo per quanto riguarda l'anatomo-patologo, ma non ha grosso significato prognostico- predittivo. Il più comune risulta essere il tipo trabecolare, corrisponde a tumori moderatamente differenziati, con cellule che sono organizzate in trabecole (o cordoni). Il tipo pseudo-ghiandolare è costituito da cellule neoplastiche che si organizzano a formare strutture simil-ghiandolari, con un lume centrale, contenete materiale proteinaceo.

Il tipo solido invece è definito da una crescita diffusa, con spazi sinusali poco evidenti, e corrisponde a forme poco differenziate. Il tipo scirroso è costituito da atrofia e diffusa fibrosi del tessuto trabecolare neoplastico. Le varianti anatomo-patologiche identificano: l'HCC a cellule chiare, il fibrolamellare, il tipo sarcomatoide.

L'HCC a cellule chiare è più frequente nelle donne, e deve essere opportunamente differenziato da una metastasi da carcinoma renale.

L'HCC fibrolamellare è caratterizzato da una popolazione di cellule neoplastiche di grande taglia che si dispongono in piccole trabecole separate da connettivo lamellare; insorge in fegato non cirrotico di soggetti adolescenti o giovani adulti con età media di 23 anni. L'unicità di questo istotipo sembra documentata anche da studi molecolari che dimostrano che nell'HCC fibrolamellare non sono disregolati i medesimi geni coinvolti nell'HCC usuale (35).

L'HCC sarcomatoide è caratterizzato da cellule poco differenziate che mimano i sarcomi, si associa ad alta aggressività della neoplasia, con prognosi severa sia dopo resezione che dopo trapianto.

L'OMS (organizzazione mondiale della sanità) ha classificato l'HCC avanzato, da un punto di vista microscopico in:

- HCC ben differenziato (grado I di Edmondson-Steiner): mostra la presenza di modeste atipie cellulari e strutturali. E' spesso rappresentato dal piccolo HCC in cui frequentemente c'è degenerazione grassa e/o a cellule chiare. Appare come un nodulo ben delimitato dal tessuto epatico in conseguenza della sua crescita espansiva. Il tumore è caratterizzato da crescita lenta. In un'alta percentuale dei casi i noduli con dimensioni superiori a 2 cm sono provvisti di pseudocapsula e setti fibrosi che sono assenti in quelli con diametro <1 cm. La pseudocapsula è costituita da componente fibrosa di vario spessore, formata da fibre reticolari ed è dovuta alla compressione del parenchima epatico limitrofo oltre che dalla

reazione collagene dello stroma. La presenza di capsula è un indice prognostico positivo in funzione anche della resecabilità.

- HCC moderatamente differenziato (grado II di Edmondson-Steiner (36)): le cellule neoplastiche possiedono abbondante citoplasma eosinofilo ed il rapporto nucleo/citoplasma è quasi uguale a quello dell'epatocita normale.
- HCC scarsamente differenziato (grado III di Edmondson-Steiner): presenta cellule con rapporto nucleo/citoplasma aumentato e vari gradi di pleomorfismo con cellule giganti mono e binucleate.
- HCC indifferenziato (grado IV di Edmondson-Steiner): il tumore è costituito da cellule chiare caratterizzate da citoplasma che assume tale aspetto in rapporto all'abbondante presenza di glicogeno e/o grasso. In queste condizioni la tipizzazione istologica di HCC è spesso difficile. Il grado di differenziazione istologica della neoplasia è un fattore prognostico correlato al rischio di recidiva dell'HCC dopo resezione o trapianto; risulta essere anche il principale fattore di predizione di invasione micro vascolare (fondamentale per la prognosi di tale neoplasia).

L'associazione tra il grading e il sistema classico di stadiazione in base al TNM, sembra essere il migliore parametro correlabile con la sopravvivenza dei pazienti.

La stadiazione dell'epatocarcinoma secondo i criteri TNM (pTNM), è stata introdotta nel 1987 da Hermanek.

HCC nel fegato cirrotico

La cirrosi epatica è una condizione presente nel 90% dei pazienti con epatocarcinoma. Tale condizione risulta essere il limite maggiore alla chirurgia resettiva.

E' noto come l'epatite cronica/cirrosi costituisca un terreno fertile per l'insorgenza successiva di HCC. La cirrosi è, infatti, una condizione pre-neoplastica predisponente ampiamente riconosciuta in virtù della risposta infiammatoria-rigenerativa conseguente alla necrosi epatocitaria capace di indurre un aumento della sintesi di DNA cromosomiale. Nel tempo, ciò predispone ad un rimaneggiamento casuale delle sequenze di DNA ed alla selezione di uno o più cloni epatocitari neoplastici. L'epatocarcinogenesi è, infatti, considerata un processo multistep che insorge comunemente su fegato cirrotico a partire da lesioni nodulari caratterizzate da atipia cellulare e strutturale di vario grado (37).

Nei pazienti affetti da cirrosi, l'HCC si sviluppa mediante la seguente modalità: dal nodulo rigenerativo, attraverso il nodulo displasico a basso grado (LGDN), il nodulo displasico a alto grado (HGDN), l'early HCC fino all'HCC ben differenziato. La distinzione tra early HCC e nodulo displasico rappresenta il più importante problema in ambito clinico.

Thorgeirsson e Grisham, studiando i dati della carcinogenesi umana e sperimentale, ne hanno puntualizzato le analogie, identificando una sequenza cronologica che va dalla pre-

neoplasia (epatite cronica/cirrosi; durata 10-30 anni) alla neoplasia (epatocarcinoma) attraverso la fase della displasia (3-5 anni).

L'azione oncogena di vari fattori di rischio, quali HBV, HCV, Aflatossina, Alcol, ed altri comporta lo sviluppo di cirrosi epatica, nel corso della quale avremo cicli di replicazione, e di necrosi epatocitaria, indotti dal processo infiammatorio e anche dal cross-talk che si verifica tra cellule di Kupffer/Ito ed epatociti.

L'ipotesi più accreditata riguarderebbe l'alterazione dei telomeri epatocitari, deputati in genere alla preservazione del DNA. Gli epatociti nel fegato cirrotico sarebbero dunque sottoposti ad un processo di anomalo accorciamento dei telomeri; tali epatociti con telomeri più corti rispetto alla norma, replicherebbero il Dna in modo aberrante e pertanto verrebbero a verificarsi alterazioni molecolari nelle successive replicazioni. Le cellule non parenchimali sarebbero anch'esse coinvolte in tale meccanismo, essendo responsabili delle produzione di citochine con azione anti-apoptotica, con azione diretta verso gli epatociti che presentano alterazioni molecolari e quindi geneticamente alterati. In questo modo avverrebbe dunque il processo di trasformazione. Il pattern citochinico in un fegato cirrotico, potrebbe pertanto verosimilmente essere in grado di predire l'eventuale trasformazione maligna. La capacità rigenerativa danneggiata e l'accumulo di epatociti senescenti induce la perdita della competenza replicativa del tessuto cirrotico, portando ad una selezione di cellule in crescita aberranti, e conseguente espansione di cloni maligni.

Nel promuovere la cancerogenesi sono coinvolti diversi meccanismi, responsabili dei cambiamenti del microambiente nel tessuto cirrotico. La steatosi epatica e la fibrosi sono fattori di rischio indipendenti per l'insorgenza dell'HCC nei pazienti con epatiti croniche. Il contributo principale è dato dall'elevata produzione delle citochine e dei fattori di crescita (PGF3, VEGF1), associata appunto a tali alterazioni della struttura epatica.

HCC in fegato non cirrotico

L'HCC su fegato non cirrotico risulta essere una condizione nettamente meno frequente rispetto all'insorgenza su fegato cirrotico. Esistono pertanto non molti dati in riferimento al processo di carcinogenesi su fegato sano. Uno studio abbastanza recente, del gruppo di Jessica Zucmen-Rossi (38), ha identificato una variante di adenoma epatico che avrebbe una certa tendenza alla trasformazione maligna in HCC, e consiste nella variante che presenta atipie, più frequente nel sesso maschile peraltro. Dai dati ad oggi a disposizione si può evincere che l'unica condizione precancerosa documentabile nel fegato sano sarebbe l'adenoma epatico nella sua variante atipica.

2.2 Presentazione clinica dell'epatocarcinoma

La presentazione clinica dell'HCC è estremamente variegata, ed è anche correlata a quelle che sono le alterazioni epatiche che possono precedere l'insorgenza della neoplasia. Fino a qualche anno fa, il paziente con epatocarcinoma si presentava alla diagnosi con un quadro di patologia molto avanzata, con coinvolgimento sistemico e sintomi-segni quali: calo ponderale, malessere generale, anoressia, ittero, encefalopatia porto-sistemica, e sanguinamento gastro-intestinale da rottura di varici esofagee (39). Ad oggi la diagnosi di HCC viene posta generalmente in stadi più precoci, per cui la presentazione clinica del paziente con HCC varia da quella tipicamente asintomatica, a quella del paziente con patologia terminale.

Generalmente i sintomi di esordio differiscono alquanto tra le aree ad alta e bassa incidenza. Il sintomo più comune nelle popolazioni ad alto rischio, è il dolore addominale, del tutto aspecifico peraltro. Il senso di distensione addominale può essere conseguente ad una ascite sottostante, dovuta ad una malattia epatica cronica, o può essere dovuta ad un rapido aumento della dimensione tumorale. Le più frequenti manifestazioni includono generalmente dolore addominale al quadrante superiore (in più del 90% dei casi), massa palpabile, calo ponderale, febbre, ascite, ittero.

Considerando che l'HCC in quasi tutti i paesi del mondo è più frequentemente insorgente in un fegato cirrotico, alcuni sintomi presenti alla diagnosi rappresentano in genere lo stato funzionale del fegato, più che lo stadio evolutivo della neoplasia.

L'ipertensione portale, qualora fosse presente, potrebbe essere determinata dalla cirrosi preesistente, oppure da trombi neoplastici intra-portali. La febbre è una manifestazione possibile, legata talvolta alla componente di necrosi intra-tumorale. Possibile è il riscontro di una emorragia acuta intra-peritoneale, a seguito della rottura del tumore dovuta all'invasione vascolare o dalla crescita intravascolare della neoplasia.

Solo in quella piccola parte di pazienti in cui l'HCC si sviluppa su fegato normale, come si osserva nel 50% dei pazienti del Sud Africa, il quadro clinico è correlato allo sviluppo della neoplasia.

L'età media della diagnosi è generalmente intorno alla quinta-sesta decade di vita.

Studi prospettici di sorveglianza di pazienti con epatopatia cronica hanno dimostrato che la maggioranza dei casi di epatocarcinoma (>70%) si sviluppa inizialmente come tumore singolo. Non è chiaro se la minoranza (30%) che sembra svilupparsi come tumore multifocale, prenda origine da un unico clone di cellule neoplastiche, che precocemente metastatizza nel fegato, oppure, come sembra più probabile, da più cloni cellulari che si sviluppano indipendentemente. La velocità di crescita dell'epatocarcinoma, intesa come raddoppio del volume misurato con ecografia o TC, è variabile, da 1 mese a 20 mesi circa.

I pazienti con HCC correlata ad HBV sono in genere più giovani, probabilmente perché l'infezione avviene alla nascita o subito dopo di essa.

Ad oggi l'HCC viene diagnosticato nel 40% dei casi quando non presenta ancora nessuno di tali sintomi/segni. La diagnosi precoce è dovuta allo screening che si effettua in tutti i pazienti cirrotici, eseguito in genere mediante ecografia (US), che risulta essere l'esame di primo livello per la Diagnosi di Epatocarcinoma. Ciò permette di identificare focolai di HCC anche se piccoli, asintomatici e solitari, che passerebbero del tutto inosservati se non vi fosse tale stretto controllo del paziente cirrotico. Nei pazienti nei quali la diagnosi è effettuata in uno stadio intermedio di malattia, è possibile il riscontro di anche un solo sintomo o segno tra questi appena citati. L'epatomegalia è in genere, tra questi, il segno più frequente, che talvolta si può apprezzare alla palpazione come una tumefazione sottodiaframmatica, più o meno estesa, e variabilmente dolente, in correlazione con i possibili fenomeni infiammatori sottostanti.

Anche l'epatocarcinoma, come altre neoplasie solide, si può associare a differenti condizioni paraneoplastiche; le più frequenti sindromi paraneoplastiche sono rappresentata da eritrocitosi, ipoglicemia, ipercalcemia, ipercolesterolemia, ginecomastia, femminilizzazione nell'uomo, osteoartropatia ipertrofica, porfiria cutanea tarda e ipertensione.

Le cause più frequenti di decesso nei pazienti con HCC sono in genere correlate allo sviluppo di insufficienza epatica, e di cachessia, con conseguente sostituzione del parenchima epatico, e crescita neoplastica, piuttosto che da una meta statizzazione extra-epatica.

L'ematemesi è un altro evento che può determinarsi in corso di HCC, come conseguenza dello sviluppo di varici esofagee, secondarie ad ipertensione portale. In una percentuale variabile di soggetti (3-12%) si riscontra inoltre la presenza di dolore osseo, nonostante l'autopsia evidenzi la presenza di metastasi ossee nel 20% dei pazienti.

2.3 Esami diagnostici

Molti sono gli esami clinici-strumentali che aiutano il medico nella valutazione di un sospetto HCC.

In primo luogo menzioniamo il ruolo degli esami sierologici che comprendono la valutazione della conta piastrinica, il tempo di protrombina, il tempo di tromboplastina parziale, ed i livelli di albumina. Tali esami ematici sono importanti rivelatori dell'attività biosintetica del fegato, così come anche i test tradizionali di funzionalità epatica: AST, ALT, LDH e fosfatasi alcalina (ALP) (40).

Un marker sierologico di rilievo è l'alfa-feto proteina (AFP), dosabile con metodiche radioimmunologiche ed immunoenzimatiche, che risulta elevato nel 60-90% dei pazienti con HCC. Il dosaggio dell'AFP è parte degli esami di screening nelle popolazioni a rischio elevato

di epatocarcinoma. I valori normali di AFP nell'adulto sono considerati tra 0-20 ng/ml; livelli di AFP superiori a 400 ng/ml erano considerati suggestivi di epatocarcinoma nel 95% dei casi, mentre un suo transitorio aumento tra 20-400 ng/ml poteva essere riscontrato in soggetti con cirrosi, epatite acuta, o a seguito di epatectomia parziale e rigenerazione parenchimale. Nel 2001 alcuni esperti riportarono infatti per la prima volta l'utilizzo di criteri non invasivi per la diagnosi di HCC, basati su di una combinazione tra imaging ed esami di laboratorio. Nei pazienti cirrotici infatti il riscontro di un nodulo di grandezza superiore ai 2 cm in due indagini radiologiche era considerato diagnostico, o in alternativa la presenza di un solo riscontro con l'imaging associato a livelli di AFP >440 ng/ml. In tutti gli altri casi, la biopsia epatica risultava mandatoria.

Nel 2005 però un panel di esperti EASL (41) e dell' AASLD (42), adottò l'utilizzo un nuovo segno caratteristico radiologico per l'HCC, caratterizzato dalla presa di contrasto nella fase arteriosa ed il wash out nella fase venosa tardiva. Quindi si stabilì che la diagnosi non invasiva di HCC poteva essere effettuata mediante una sola metodica di imaging nel caso di noduli di dimensioni >2cm (che mostrasse il tipico segno di presa di contrasto), oppure nel caso di noduli di 1-2 cm mediante l'utilizzo di due tecniche di imaging (comprendenti TC, RM, oppure ecografia con contrasto). L'AFP fu quindi eliminata dallo schema diagnostico originario, pertanto ad oggi non è più considerabile all'interno dei criteri diagnostici di HCC.

Dati recenti forniti dalle linee guida AASLD hanno stabilito che in caso di noduli epatici di diametro compreso tra 1-2 cm, la presenza del tipico marchio contrastografico (hallmark of HCC) in una sola metodica diagnostica (TC o RM), sia sufficiente per porre diagnosi di HCC. Per quanto riguarda la scelta della tecnica di imaging da utilizzare, dobbiamo sottolineare che il tipico segno radiologico dell'HCC si basa sulla performance dinamica del tumore vascolarizzato. E' importante puntualizzare a tale proposito che l'hallmark dell'HCC è riscontrabile solo in una esigua percentuale di pazienti che presentino una neoplasia di piccole dimensioni (1-2 cm), perciò in tal caso può rendersi necessaria l'esecuzione di una biopsia epatica.

Risulta opportuno quindi ricercare strumenti che siano affidabili per porre diagnosi definitiva di HCC nel caso di lesioni epatiche che siano al di sotto del cut-off dei 2 cm.

Ecografia

L'ecografia è la metodica di imaging considerata di primo livello per la diagnosi di HCC; è fortemente operatore dipendente, ed eseguibile in modalità eco-color-power-doppler. L'obiettivo che si pone l'US è quello di rilevare lesioni focali sospette nell'ambito del parenchima epatico. La risoluzione dell'immagine e la sensibilità della metodica variano in funzione dei diversi apparecchi, della localizzazione anatomica della lesione, oltre che in base alle caratteristiche fisiche e strutturali della lesione stessa. Alcune porzioni epatiche, in

particolare il settimo segmento, sono visualizzate con difficoltà anche da operatori molto esperti. Ciò evidenzia ancora di più quanto l'ecografia sia una metodica strettamente operatore dipendente ma ancora oggi fondamentale, unitamente al dosaggio dell'AFP, come indagine di screening. Le linee guida attuali indicano l'esecuzione di una ecografia epatica ogni 6 mesi; questo sembra essere l'intervallo di tempo ottimale per assicurarsi un valido programma di screening in pazienti con fegato cirrotico. Questo intervallo di tempo è stato stabilito in base a valutazioni della crescita tumorale; un HCC sembra essere clinicamente evidente quando assume dimensione maggiore ai 2 cm, e tale raggiungimento dimensionale sembra avvenire nell'arco di 4-12 mesi, quindi un tempo di 6 mesi di intervallo sembra essere adeguato al fine di una diagnosi precoce.

Nel 2005 è stato pubblicato l'aggiornamento delle linee guida internazionali ad opera dell'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (42), che ha introdotto nuove informazioni relative alla diagnosi radiologica di HCC su cirrosi. L'algoritmo diagnostico di approccio al paziente cirrotico risulta modificato rispetto al passato (Figura 5). In caso di lesioni focali epatiche di diametro >2 cm la diagnosi non invasiva di HCC richiede il tipico pattern vascolare anche in una sola delle tecniche di immagine (o la presenza di AFP >200 ng/ml), mentre sono richieste due tecniche concordanti per lesioni di diametro compreso tra 1 e 2 cm (TC, CEUS o RM con mezzo di contrasto). Vi è stata anche una ridefinizione del pattern vascolare tipico del nodulo di HCC, cioè una ipervascolarizzazione in fase arteriosa seguita da un wash-out del contrasto sia in fase portale che in fase tardiva. La definizione delle lesioni focali epatiche >1 cm che non rispondono a questi criteri diagnostici richiede l'esecuzione di una biopsia epatica (generalmente eco-guidata), per la caratterizzazione istologica. Per le lesioni sub-centimetriche in un fegato cirrotico si raccomanda un follow-up ecografico ravvicinato (ogni 3-6 mesi). L'algoritmo diagnostico raccomandato dalle linee guida è visibile nella figura sottostante.

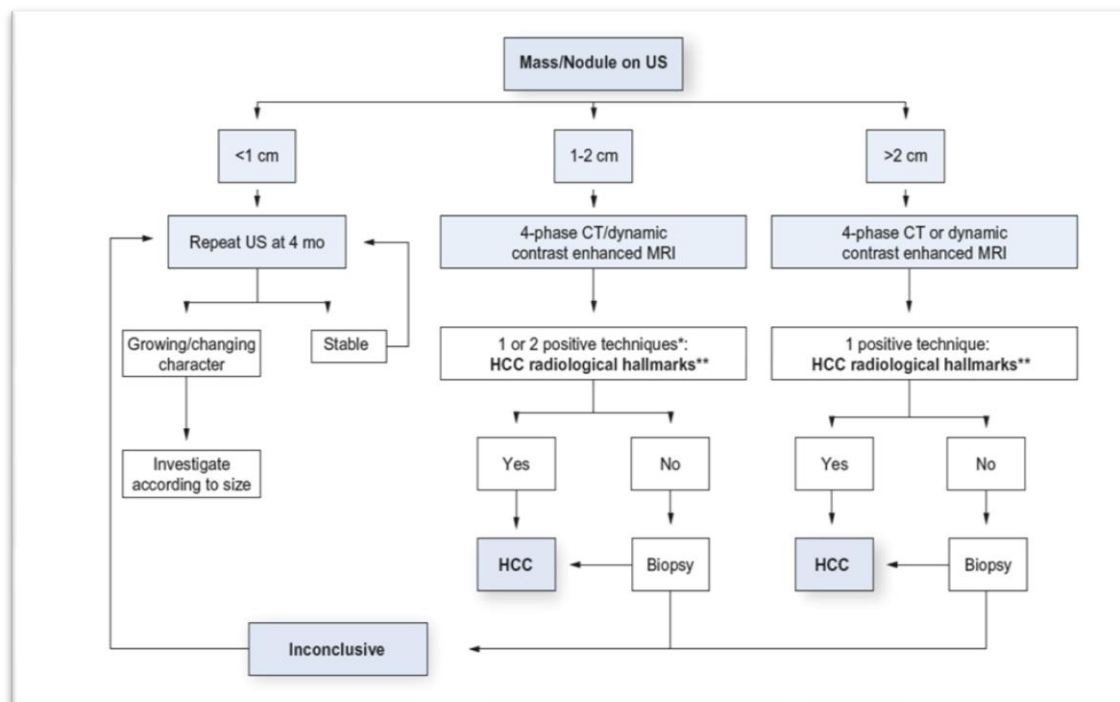


Figura 5: Algoritmo diagnostico per HCC (EASL-EORTC Guidelines, 2012)

Un problema riscontrabile in corso di ecografia, è la possibilità di lesioni, in rari casi, con aspetti sovrapponibili a quelli di un tipico fegato cirrotico, che risulteranno quindi lesioni isoecogene (pertanto non visibili). Con le moderne apparecchiature è possibile visualizzare lesioni con diametro di 1cm o anche inferiore. Sottolineiamo però che il fegato cirrotico, particolarmente nelle forme avanzate, presenta disomogeneità strutturali che a volte danno adito a dubbi di interpretazione nei riguardi dei noduli di dimensioni inferiori a 2 cm. Negli studi di screening e sorveglianza infatti, nei quali si controllano ogni sei mesi pazienti affetti da cirrosi epatica, la dimensione media dei noduli di epatocarcinoma al momento della diagnosi è di circa 3 cm. La sensibilità della metodica ecografica è di oltre il 90% per le lesioni >3 cm; del 60-90% per quelle di 2-3 cm e del 40-60% per le lesioni <2 cm.

I focolai di epatocarcinoma hanno un aspetto ecografico variabile sia in base al momento evolutivo che in base alle caratteristiche intrinseche della lesione. I noduli di piccole dimensioni hanno frequentemente un aspetto ipoecogeno, anche se nel 20-25% dei casi si possono riscontrare noduli iperecogeni, talvolta con aspetti simili a quelli degli angiomi. Nelle neoplasie di maggiori dimensioni, prevale un aspetto disomogeneo o misto; in alcuni casi è presente un aspetto “a bersaglio “ con alone ipoecogeno periferico che corrisponde ad una zona ad elevata proliferazione. Talvolta tale polimorfismo strutturale rende impossibile la diagnosi differenziale con le altre lesioni focali epatiche sia maligne che benigne basata esclusivamente su criteri di tipo morfologico. Un reperto che orienta fortemente verso la diagnosi di epatocarcinoma è la presenza di trombosi del tronco principale e/o delle branche

secondarie della vena porta; questo elemento va comunque sempre ricercato anche ai fini di una corretta stadiazione.

L'utilizzo di Doppler pulsato e Color e Power Doppler ha ampliato le potenzialità diagnostiche dell'ecografia anche per la rilevazione di trombosi portale. Grazie a queste metodologie è infatti possibile ottenere informazioni relative alla vascolarizzazione delle lesioni, utili per la diagnosi di natura (benigna versus maligna). Caratteristica tipica dell'epatocarcinoma è infatti la presenza di una vascolarizzazione prevalentemente arteriosa. Le lesioni epatiche metastatiche appaiono generalmente ipovascolarizzate, ad eccezione delle metastasi da tumori endocrini e da melanoma, che possono simulare in quanto a pattern un focolaio di HCC. Il reperto di segnali vascolari arteriosi è particolarmente importante per la diagnosi differenziale con i noduli macrorigenerativi o displastici in cirrosi, nei quali questi segnali sono assenti.

Ad oggi, l'esame ecografico è stato sostituito dalla TC per quanto concerne la stadiazione del carcinoma epatocellulare; nonostante ciò l'ecografia rimane l'indagine migliore di screening e pertanto risulta indicata in tutti i pazienti al primo riscontro clinico di malattia cronica del fegato. L'ecografia epatica risulta utile anche per definire alcuni aspetti peculiari dell'HCC, come ad esempio: la valutazione della presenza di una eventuale capsula, valutazione della invasione neoplastica della vena porta, delle vene epatiche, o l'interessamento della vena cava superiore da parte di trombi neoplastici (mediante il Color-Doppler, una presenza di flusso indica una trombosi neoplastica), e la valutazione di uno shunt arterioso-portale.

L'introduzione di mezzi di contrasto ecografici, negli ultimi anni, ha migliorato ulteriormente la sensibilità di tale esame diagnostico-strumentale. Il pattern tipico di vascolarizzazione dell'HCC in fegato cirrotico, in corso di ecografia con m.d.c., è la presenza di un'iperecogenicità corrispondente all'ipervascolarizzazione arteriosa, seguita da un'isoecogenicità in fase portale-venosa e un'isoecogenicità o ipoecogenicità in fase tardiva, dovuta al wash-out del mezzo di contrasto (Figura 6).

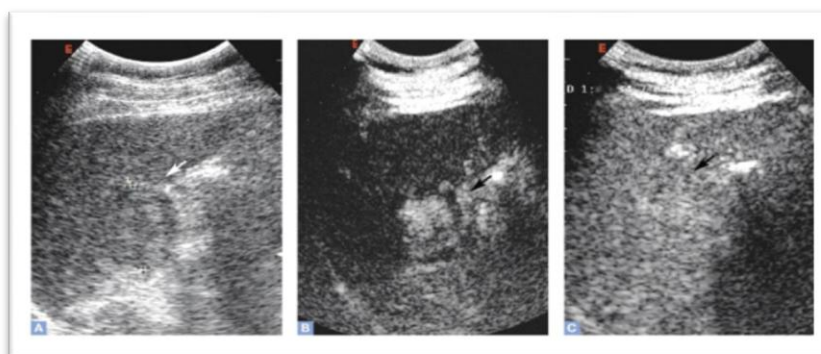


Figura 6: Pattern contrastografico tipico di nodulo di HCC valutato mediante ecografia con mezzo di contrasto

Tomografia Computerizzata

La Tomografia Computerizzata (TC) è un'indagine strumentale che può sostituire l'ecografia per la diagnosi di carcinoma epatocellulare. La TC è in grado di mostrare l'ipervascolarizzazione arteriosa del tumore rispetto al parenchima circostante, rifornito prevalentemente dalla vena porta. Le nuove apparecchiature permettono di eseguire un intero studio dell'addome superiore durante un solo periodo di apnea (15-16 sec) e con un solo bolo di contrasto; è ora possibile studiare le lesioni focali durante la fase arteriosa precoce (25-35 sec dall'iniezione del mezzo di contrasto), durante la fase portale (50-60 sec) e tardiva o di equilibrio (180-250 sec).

Negli ultimi dieci anni è stata documentata la netta superiorità diagnostica dello studio TC-spirale bifasico (Figura 7), rispetto alla TC tradizionale in fase di equilibrio, cioè dopo infusione lenta di m.d.c., e anche rispetto allo studio "dinamico" cioè dopo bolo di contrasto veloce in vena. Dunque la TC spirale bifasica appare come una metodica caratterizzata da alta sensibilità nella diagnosi dell'epatocarcinoma, purché si seguano i protocolli standard. L'HCC riceve il proprio apporto ematico prevalentemente dall'arteria epatica, pertanto aumenterà precocemente la captazione durante l'infusione del mezzo di contrasto nella fase arteriosa, mentre il parenchima epatico normale aumenterà la sua captazione durante la fase portale. In passato la TC con lipiodol come mezzo di contrasto è stata considerata utile nel differenziare i noduli displastici o di rigenerazione dai piccoli noduli neoplastici, che incorporano lipiodol. I mezzi di contrasto utilizzati attualmente nello studio TC sono invece sostanze con elementi ad elevato numero atomico, come ad esempio lo iodio.

Alla TC basale, i noduli di HCC si presentano di solito ipodensi rispetto al tessuto epatico circostante. Nella fase arteriosa tipica si verifica una rapida captazione di m.d.c. con successivo wash-out dello stesso durante la fase venosa e tardiva. Ad oggi, la TC spirale "multislice", deve essere considerata una modalità di imaging standard nella diagnosi del carcinoma epatico; essa consente un doppio passaggio nella fase arteriosa e potrebbe ulteriormente migliorare la sensibilità diagnostica.

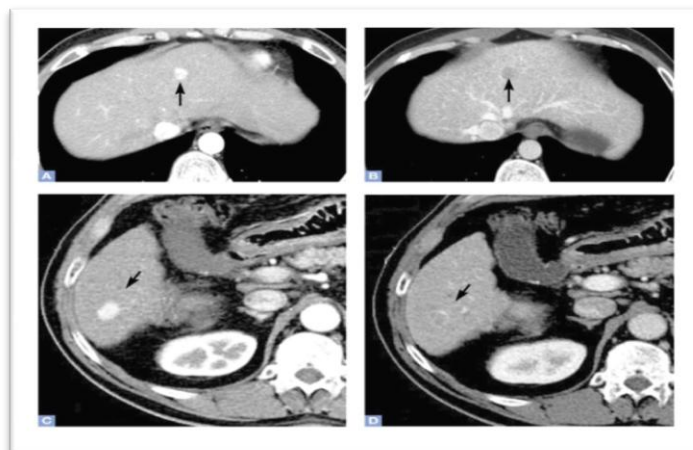


Figura 7: Pattern di un nodulo di HCC all'indagine TC con mezzo di contrasto

Risonanza Magnetica Nucleare

La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), potrebbe essere considerata la tecnica migliore per la diagnosi di HCC in particolare per la sua capacità di mostrare l'eventuale presenza di cicatrici centrali o di capsula, meglio di quanto sia rilevabile mediante la TC. I più recenti apparecchi permettono di effettuare uno studio di tutto l'addome superiore durante una singola fase respiratoria della durata di circa 16-20 secondi. Tuttavia i dati attuali ci mostrano una minore sensibilità della RM nella diagnosi di lesione del diametro inferiore ai 2 cm (43). L'introduzione della RM dinamica (che permette acquisizioni multifasiche con mezzo di contrasto), ha rappresentato un importante miglioramento nella diagnosi differenziale dei noduli displastici o di rigenerazione, cirrotici e dei noduli maligni (generalmente ipervascolari), in ragione del modello ipervascolare tipico dell'aumento della captazione nella fase arteriosa. La RM dinamica (Figura 8) è in grado di descrivere il carcinoma epatocellulare meglio di quanto faccia la TC, ciò nonostante è inferiore la sua qualità nei pazienti con cirrosi in stadio avanzato. Negli ultimi anni sono stati introdotti mezzi di contrasto non vascolari, utilizzati in RM, che risultano particolarmente utili in tutti i casi nei quali si riveli la presenza di un nodulo epatico ipovascolare. Tali mezzi di contrasto epato-specifici agiscono sfruttando l'accumulo del mezzo di contrasto a livello epatico, e la sua escrezione biliare e il deposito nel sistema reticolo-endoteliale.

Due sono i principali sottogruppi di mezzo di contrasto; essi includono agenti intracellulari a captazione specifica degli epatociti (come il Mn-DPDP, basato sulla capacità paramagnetica del manganese chelato con DPDP, che viene escreto a livello epatico), e agenti intra- ed extracellulari, grazie ai quali è possibile eseguire uno studio dinamico e ottenere informazioni funzionali in base al grado di captazione cellulare, sfruttando la capacità di tali sostanze di accumularsi nel parenchima (come ad esempio il Gd-BOPTA ed il Gd-EOB-DTPA).

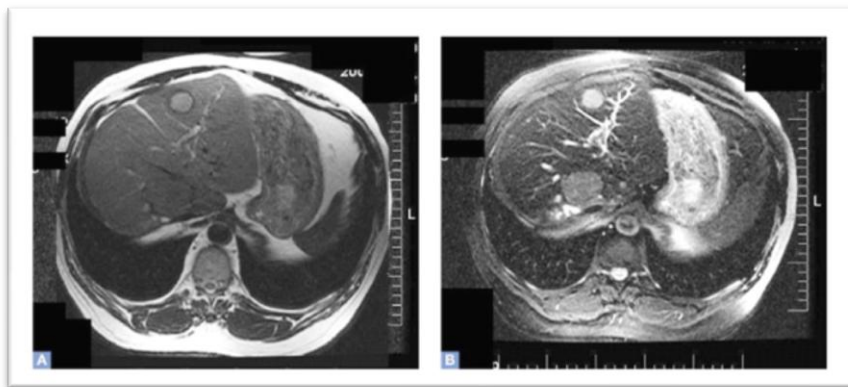


Figura 8: Pattern contrasto grafico di un nodulo di HCC alla RMN con mdc superparamagnetico epato-specifico (SPIO)

Angiografia, Arterio-TC, Porto-TC, E Lipiodol-TC

La comparsa delle nuove metodiche diagnostiche non invasive, soprattutto TC spirale e la RM, ha ridimensionato l'utilizzo dell'angiografia a scopo diagnostico. L'arterio-TC e la Porto-TC consistono nell'eseguire l'esame TC durante e subito dopo l'infusione di mezzo di contrasto iodato; nel caso dell'arterio-TC il m.d.c. viene infuso in arteria epatica, nella Porto-TC viene infuso in Arteria Mesenterica superiore. La Lipiodol-TC è un esame molto invasivo, ad alto costo, e la sua sensibilità e specificità sono attualmente molto controverse; nella conferenza di Barcellona sull'epatocarcinoma la Lipiodol-TC non è stata inclusa infatti tra le metodiche per diagnosi e stadi azione del tumore.

PET

La PET (Tomografia a emissione di positroni) è una metodica che permette di studiare neoplasie caratterizzate da elevato metabolismo glucidico. Attualmente la Pet condotta mediante utilizzo di FDG (F-fluoroD-glucosio) non ha una sensibilità adeguata per giustificare il suo utilizzo diagnostico nell'HCC. La possibilità dell'utilizzo di nuovi marcatori Pet per la diagnosi di HCC è stata valutata nel corso degli ultimi anni da alcuni studi che hanno mostrato una superiorità diagnostica della Pet con C-colina rispetto a quella con FDG, registrando un aumento di sensibilità dal 50 al 65%. L'utilizzo di C-acetato (44) ha mostrato anch'esso un miglioramento della sensibilità diagnostica (75% versus 60% con FDG). Ne risulta inoltre una sensibilità ancora maggiore con l'utilizzo di entrambi i due nuovi marcatori in maniera combinata, conferendo in tal modo alla Pet una sensibilità di circa l' 80%.

Biopsia epatica percutanea guidata

La Biopsia epatica percutanea guidata è una procedura che consente di definire la diagnosi istopatologia di epatocarcinoma. Prima dell'esecuzione della procedura risulta necessario

informare i pazienti circa le modalità di esecuzione e un controllo dello stato emocoagulativo (dosaggio della protrombinemia, PTT, conta piastrinica). I valori che permettono l'esecuzione della biopsia sono i seguenti: protrombinemia >40-50%; valori di piastrine >50.000/mm³; PTT non superiore al 10% del limite massimo normale; fibrinogeno superiore a 100 mg%. Nella pratica clinica si utilizza in genere la guida ecografica e solo in casi particolari, come ad esempio in caso in cui la sede della lesione sia difficile da visualizzare ecograficamente, si può ricorrere a guida TC.

La biopsia dell'epatocarcinoma può essere eseguita con un prelievo citologico (mediante ago sottile di calibro inferiore a 1 mm), oppure con un prelievo di tessuto utilizzando aghi istologici tipo Menghini o tipo Tru-cut, (sia sottili, sia di calibro superiore a 1 mm). Con l'utilizzo della guida ecografica, la diagnosi ottenuta con aghi sottili per la citologia o per istologia è risultata corretta nell' 83.3% di pazienti con HCC di dimensioni inferiori o uguali a 3 cm. La sensibilità della diagnosi citologica risulta superiore al 90%, con una specificità del 100% (45).

Le complicanze più frequenti della procedura bioptica percutanea dell'HCC sono quelle emorragiche; un'altra complicanza maggiore consiste nella disseminazione tumorale. Tuttavia tali complicanze sono relativamente frequenti; il vantaggio che offre lo studio istologico con conferma di malignità di una sospetta lesione epatica è nettamente superiore rispetto al rischio delle suddette complicanze. La diagnosi di HCC può comunque essere non invasiva, e la Biopsia epatica percutanea non è pertanto sempre necessariamente richiesta. Ad esempio, se nella valutazione di lesioni epatiche delle dimensioni maggiori di 1 cm, riscontrassimo la presenza del classico enhancement in una delle metodiche diagnostiche raccomandate (TC o RM), ciò sarebbe sufficiente per porre diagnosi di HCC.

E' da sottolineare che una negatività dell'esame bioptico non esclude la diagnosi di HCC; l'utilizzo della biopsia nella diagnosi dell'epatocarcinoma è comunque gravata da alcuni limiti come possibili errori nel campionamento, in modo particolare quando le lesioni sono di dimensioni maggiori ad un centimetro. E' possibile infatti che una biopsia epatica non sia in grado di distinguere un carcinoma epatocellulare ben differenziato da un'iperplasia focale, da noduli macro-rigenerativi o da un adenocarcinoma. I dati relativi alla sensibilità della biopsia epatica eco-guidata nella diagnosi di HCC variano dal 75% al 97% nelle diverse pubblicazioni in rapporto al volume del nodulo epatico, al tipo di ago e alle dimensioni dello studio; i valori di specificità si aggirano spesso intorno al 100%. In tutti i pazienti che dovessero presentare biopsia ad esito negativo è raccomandato uno stretto follow-up; qualora si verificassero modificazioni delle dimensioni della lesione sospetta, sarebbe indicata l'esecuzione di indagini di imaging più approfondite e/o una nuova biopsia epatica percutanea.

2.4 Sistemi Di Stadiazione

Criteri di stadiazione

La stadiazione clinica dei pazienti con HCC, ed in generale, dei pazienti oncologici, è un passaggio fondamentale dell'iter diagnostico-terapeutico. Un'adeguata stadiazione consente infatti di ottenere informazioni di tipo prognostico prima e dopo uno specifico trattamento e inoltre può essere utilizzata come guida nel ragionamento decisionale terapeutico. E' corretto quindi dire che la stadiazione sia funzione delle possibilità di trattamento. Pertanto si evince come i criteri di stadiazione siano fattori che possono avere un impatto critico nella scelta del trattamento più appropriato per il paziente, in relazione alla specifica situazione clinica individuale. I sistemi di stadiazione delle neoplasie prendono in considerazione l'estensione della patologia. Il sistema più utilizzato per la stadiazione dei tumori solidi è il TNM (46), che li classifica in base all'estensione anatomica precedente al trattamento. Prende in considerazione l'estensione del tumore primitivo (T) la presenza di metastasi linfonodali (N) e di metastasi a distanza (M). Può trattarsi di una stadiazione clinica (cTNM), basata su segni clinici o immagini radiologiche, oppure di una classificazione patologica (pTNM), che di solito segue un intervento chirurgico. In base alla diversa estensione della neoplasia, i pazienti vengono classificati in stadi, che vanno dal I al IV, ciascuno dei quali è caratterizzato da una differente prognosi.

I fattori chiave che ci permettono di stimare la prognosi dei pazienti con HCC sono: lo stadio clinico, l'aggressività ed il rate di crescita del tumore, lo stato generale di salute e performance status del paziente, la funzione epatica, ed il tipo di trattamento effettuato.

La Classificazione TNM

La stadiazione dell'HCC secondo i criteri TNM (pTNM) richiede che siano inclusi nel classico TNM alcuni fattori non strettamente anatomici. Pertanto si è reso necessario attuare delle modifiche al primo sistema TNM introdotto nel 1987. Il risultato che è stato conseguito è quello di un nuovo metodo classificativo, semplificato per l'HCC, definito sTNM (TNM semplificato) (Tabella 3), che comprende pertanto elementi di valutazione non anatomici come ad esempio l'invasione vascolare.

CLASSIFICAZIONE	DEFINIZIONE	RAGGRUPPAMENTO IN STADI
sT1	Tumore singolo senza invasione vascolare	Stadio I sT1 N0 M0 Stadio II sT2 N0 M0
sT2	Tumore singolo con invasione vascolare o tumori multipli dei quali nessuno > 5 cm	Stadio IIIA sT3 N0 M0 Stadio IIIB sT3 N M0
sT3	Tumori multipli di cui almeno uno > 5 cm o tumore che interessa un ramo principale della vena porta o della vena epatica	Stadio IV Qualsiasi T e N, M1

Tabella 3: TNM semplificato (sTNM)

Importante considerare che tale sistema semplificato è utilizzabile soltanto in quei pazienti con HCC sottoposti a chirurgia resettiva, i quali purtroppo rappresentano una minoranza rispetto alla totalità dei pazienti con HCC. Tale sistema infatti è stato sviluppato su un data base di 591 pazienti sottoposti a resezione chirurgica di HCC, nello specifico tra il 1980 e il 1998, in quattro differenti centri. Pertanto la casistica analizzata comprendeva solo e soltanto pazienti sottoposti a chirurgia, e a questo c'è da aggiungere che tale classificazione richiede un'aggiuntiva analisi dell'invasione microvascolare, e della fibrosi epatica. Pertanto utile è la conoscenza del sistema di stadiazione fornitoci dal TNM classico (Tabella 4), applicabile a tutti i pazienti con HCC.

Tumore primitivo (T)	
TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
T1	Tumore unico senza invasione vascolare
T2	Tumore unico con invasione vascolare o con tumori multipli nessuno superiore a 5 cm nella sua dimensione massima
T3	Tumori multipli superiori a 5 cm nella dimensione massima o tumore con interessamento di un ramo principale della vena porta o delle vene epatiche
T4	Tumore(i) con invasione diretta di organi adiacenti diversi dalla colecisti o tumore(i) che perfora il peritoneo viscerale
Linfonodi regionali (N)	
NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1	Metastasi nei linfonodi regionali
Metastasi a distanza (M)	
MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Metastasi a distanza assenti
M1	Metastasi a distanza presenti
Raggruppamento in stadi	
Stadio I	T1; N0; M0
Stadio II	T2; N0; M0
Stadio IIIA	T3; N0; M0
Stadio IIIB	T4; N0; M0
Stadio IIIC	Ogni T; N1; M0
Stadio IV	Ogni T; Ogni N; M1

Tabella 4: TNM classico

Classificazione di Okuda

Sono stati sviluppati numerosi approcci alla stadiazione clinica dei pazienti con HCC. Il più antico criterio di stadiazione è lo schema di Okuda (47), che considerando l'ascite, la dimensione del tumore e livelli sierici di albumina e bilirubina, distingueva i pazienti con HCC in tre stadi. Il sistema di Okuda è stato usato per circa due decenni, durante gli anni '90, la disponibilità di tecniche di indagine più sofisticate per la diagnosi e la diffusione dei programmi di screening dell'HCC nei pazienti cirrotici, ha portato alla frequente diagnosi di HCC piccoli o molto piccoli, al contrario di quanto accadeva in passato. Ai parametri individuati da Okuda se ne sono aggiunti successivamente altri, ai quali è stato attribuito un rilevante valore prognostico (come ad esempio l'invasione vascolare). Di conseguenza tale classificazione è stata sostituita nel tempo da altri sistemi di stratificazione, più eterogenei,

ma soprattutto più completi. Tale schema peraltro è stato generato con dati raccolti con una modalità di tipo retrospettivo, da pazienti in gran parte sottoposti a specifici trattamenti.

Lo score di Child-Pugh

Lo score di Child-Pugh (48) non deve essere considerato alla stregua di un sistema di stadiazione specifico per l'epatocarcinoma, quanto invece come una valutazione, sulla base di un punteggio, della funzionalità epatica residua in tutti pazienti che presentino cirrosi epatica. Permette pertanto di valutare la funzione di riserva epatica nei pazienti con epatopatia cronica, distribuendoli in una delle tre classi Child (A, B e C), strettamente correlate alla sopravvivenza. Il punteggio di Child si basa su due parametri clinici, ovvero l'encefalopatia e l'ascite, e su tre parametri ematici, quali la bilirubinemia, il tempo di protrombina-INR, e l'albuminemia (Tabella 5). Ad un punteggio più elevato corrisponde un grado maggiore di compromissione epatica, pertanto tale score è fortemente corrispondente al grado di funzionalità epatica. Possiamo definire come pazienti compensati tutti gli appartenenti alla Classe A di Child, mentre coloro che hanno uno score B o C possono essere considerati soggetti nei quali si sta avviando un processo graduale di scompenso nella compagine dell'architettura cirrotica epatica. I vantaggi del Child-Pugh sono innanzitutto determinati dalla semplice modalità di calcolo, che riduce le tempistiche valutative, e in secondo luogo dall'inclusione dei parametri clinici. Una possibile mancanza nell'ambito della classificazione Child-Pugh è la sua scarsa capacità predittiva, poiché non tiene conto della variabilità clinica e biochimica della malattia, spontanea o indotta dall'intervento del medico. Sarebbe interessante ed utile l'elaborazione di un Child-score dinamico che tenga conto delle caratteristiche cliniche presenti ad esempio nei mesi precedenti la valutazione. Alcuni aspetto clinici non inclusi nel Child sono quei segni che attestano la presenza di una ipertensione portale significativa (varici gastro-esofagee, splenomegalia, circoli collaterali addominali, trombocitopenia). L'evidenza di una eventuale ipertensione portale potrà comunque essere rilevata mediante TC o RMN, o con la misurazione del gradiente della pressione venosa epatica (HPVG).

Punteggio	Bilirubina (Mg %)	Attività' Protrombinica	Albumina (G %)	Ascite	Encefalopatia (Grado)
1	< 1.5	> 70%	> 3.5	Assente	0
2	1.5-2.3	40-70%	2.8-3.5	Trattabile	1-2
30	> 2.3	< 40%	< 2.8	Non Trattabile	3-4

STADIO	PUNTEGGIO
A	5-6
B	7-9
C	≥ 10

Tabella 5: Score di Child-Pough per la funzionalità epatica

Classificazione CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)

La stadiazione italiana CLIP prende in considerazione lo score di Child-Pugh per la cirrosi, la dimensione del tumore e la nodularità, la trombosi portale e il livello di AFP nel siero (49). Questa classificazione risulta migliore nella stratificazione dei pazienti non candidabili a resezione o trapianto. A ciascuna variabile che compone lo score è assegnato un punteggio che va da zero a due punti (Tabella 6). Risulta semplice intuire come maggiore sia il punteggio conclusivo, e peggiore sarà la prognosi del paziente. Il CLIP score è stato in seguito validato esternamente e, confrontato con altre classificazioni, mostra nel complesso una migliore capacità predittiva di sopravvivenza. Il sistema di classificazione CLIP inoltre sembra essere molto utile nella stadiazione dei pazienti sottoposti a Chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE) e in quelli trattati in un setting di tipo palliativi. Tale sistema sembra essere maggiormente attendibile nel predire la sopravvivenza in quei pazienti che presentano una neoplasia epatica in stadio avanzato.

Variabile	Score		
	0	1	2
Classe Di Child-Pugh	A	B	C
Morfologia Del Tumore	Nodulo Singolo ed Estensione < 50%	Noduli Multipli	Massivo o Estensione > 50%
Alpha-Fetoproteina (ng/ml)	< 400	≥ 400	-
Trombosi Portale	No	Si	-

Tabella 6: CLIP score

Sistema Barcellona Clinic Liver Cancer (BCLC)

Il BCLC può essere considerato un sistema classificativo in grado di stratificare i pazienti con epatocarcinoma secondo la storia naturale della neoplasia e in base al trattamento, nonostante il tipo di trattamento specifico non sia incluso come variabile. A differenza degli altri sistemi di stadiazione infatti il BCLC permette di combinare differenti parametri, raccolti con modalità retrospettiva, quali fattori unicamente tumorali (nodularità, dimensione), funzionalità epatica e modalità di trattamento.

I pazienti pertanto saranno stratificati in cinque differenti categorie principali (50):

- stadio molto iniziale (very early)
- iniziale (early)
- intermedio (intermediate)
- avanzato (advanced)
- terminale(terminal)

La letteratura attuale ha mostrato come il sistema BCLC sia utile nella valutazione dell'outcome nei pazienti dopo esecuzione di trapianto epatico, o dopo esecuzione di Ablazione con Radiofrequenze (RFA).

La classificazione BCLC suddivide i pazienti in 5 stadi (0, A, B ,C, D) a seconda delle diverse variabili prognostiche, e assegna ad ogni classe il trattamento più indicato in relazione allo stadio di patologia stesso. La predizione della prognosi è definita in base a variabili tumore-dipendenti, in base alla funzione epatica (Child-Pough) e in base anche allo stato di salute (ECOG). Valutiamo ora le differenti classi BCLC (Figura 9):

Very Early stage (BCLC 0): Il very early stage, è definito dalla presenza di un singolo nodulo <2 cm di diametro, senza invasione vascolare, in pazienti con un buono stato di salute (ECOG 0) e preservata funzione epatica (Child-Pough A). Studi recenti hanno mostrato in questi pazienti una sopravvivenza a 5 anni dell'80-90% in coloro che hanno subito resezione epatica e trapianto epatico, e del 70% se hanno effettuato ablazioni locali. Controverse sono le opinioni circa il ruolo delle ablazioni locali come trattamento da suggerire in prima linea nei pazienti con early stage secondo BCLC.

Early stage (BCLC A): E' definito dalla presenza di un singolo nodulo >2 cm ,oppure da massimo 3 noduli di grandezza <3 cm di diametro, ECOG-0, e Child-Pough A o B. La sopravvivenza media di questi pazienti a 5 anni dopo la resezione epatica, o trapianto epatico, o ablazione locale, risulta essere del 50-70%. La sopravvivenza mediana è di circa 36 mesi. Le variabili correlate alla funzionalità epatica sono importanti per coloro che potrebbero essere candidabili all'intervento chirurgico. Infatti l'assenza di ipertensione portale

e la presenza di una bilirubina normale, sono fattori predittivi di sopravvivenza nei pazienti che hanno nodulo singolo e si sottopongono a resezione epatica. Similmente il Child-Pough A, insieme alla dimensione della massa tumorale e la risposta al trattamento, rappresentano i fattori prognostici di maggiore rilievo nei pazienti che devono sottoporsi ad ablazioni locali. Dal momento che il trapianto epatico è considerabile un trattamento potenzialmente curativo, alcune variabili definite dai Criteri di Milano per la trapiantabilità (singolo nodulo < 5 cm o 3 noduli <3 cm), vengono considerate ad oggi alla stregua di fattori prognostici, proprio perché l'inclusione del paziente entro tali criteri, gli offre la possibilità di ottenere una terapia a tutti gli effetti potenzialmente curativa. Da qui l'ipotesi di allargare questi criteri, per fare in modo di permettere a più individui di usufruire di tale procedura.

Intermediate stage (BCLC B): Comprende i pazienti con Child-Pough A-B, e patologia multi nodulare. Tali pazienti, se non trattati hanno una sopravvivenza di circa 16 mesi, o del 49% a 5 anni. In questa classe la chemioembolizzazione è in grado di aumentare la sopravvivenza a 19-20 mesi, secondo quanto risulta da numerose meta-analisi. Inoltre l'ascite, che controindica l'esecuzione della TACE, nella sottoclasse dei Child B, sembra essere il fattore prognostico negativo più rilevante.

Advanced stage (BCLC C): Comprende pazienti con patologia sintomatica, ECOG 1-2, invasione vascolare o diffusione extraepatica; prevede una sopravvivenza media di circa 6 mesi, o del 25% ad un anno. Ovviamente tali valori sono variabili a seconda della funzionalità epatica e di altri parametri. In questi pazienti lo scenario di trattamento ha subito delle modifiche negli ultimi anni, a seguito dell'introduzione del Sorafenib. La sopravvivenza media dei pazienti che sono trattati con Sorafenib è di circa 10,7 mesi (14,7 mesi nei pazienti BCLC B e 9,5 mesi nei pazienti appartenenti alla classe BCLC c).

End stage (BCLC D): Tale classe comprende i pazienti con Child-Pough C. I pazienti con HCC end-stage presentano un performance status basso (ECOG 3-4) che riflette una neoplasia di severa entità. La loro sopravvivenza media è di circa 3-4 mesi, o dell'11% ad un anno.

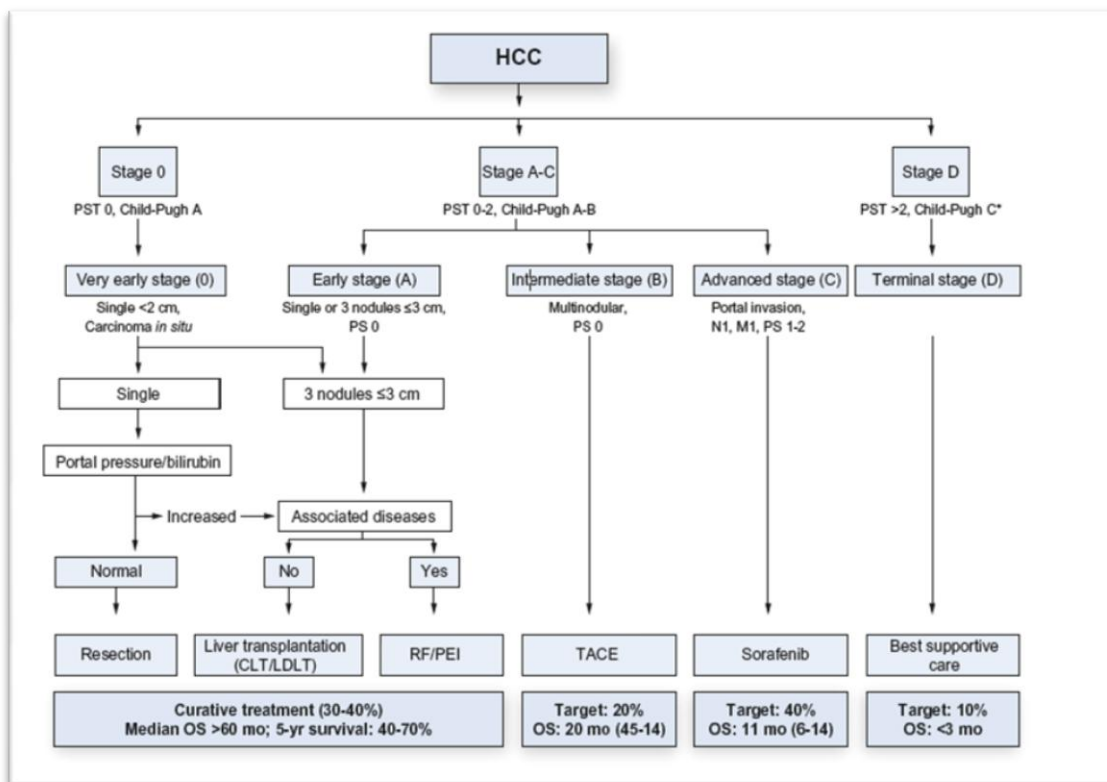


Figura 9: BCLC staging system

Secondo le più recenti e aggiornate linee guida EASL è raccomandato l'utilizzo del sistema di stadiazione BCLC sia per la predizione prognostica, che per l'assegnazione del trattamento (evidenza 2a; raccomandazione 1B). Il BCLC infatti può essere applicato alla gran parte dei pazienti con HCC, purché sia compresa anche l'opzione trapiantologica.

3. TRATTAMENTI

Il miglior approccio al paziente affetto da HCC per quanto riguarda il trattamento è rappresentato dalla valutazione multidisciplinare di ogni singolo caso. Da sottolineare come la strategia di trattamento sia fortemente condizionata dalle sottostante patologia epatica di base, dalla presenza in una elevata percentuale di casi di cirrosi e pertanto da una riduzione della funzionalità epatica stessa. Le stesse diverse eziologie dell'HCC condizionano non solo il comportamento clinico della malattia, ma anche il risultato di ciascuna specifica terapia. Attualmente l'unica soluzione che risulterebbe potenzialmente curativa nei pazienti con carcinoma epatocellulare è rappresentata dalla chirurgia (epatectomia parziale o epatectomia totale seguita da trapianto ortotopico). il tasso globale di operabilità è soltanto del 10-25%, in quanto alla diagnosi la maggior parte dei pazienti presenta una scarsa riserva di funzione epatica (75% dei casi), malattia bilobare ed extraepatica. D'altra parte, anche nei

pazienti sottoposti a resezione chirurgica permane un rischio di recidiva a 5 anni dell'85% (51). Per tutti i pazienti con malattia non resecabile alla presentazione o con malattia recidivante è indicato un trattamento non chirurgico a scopo palliativo.

3.1 Trattamento della malattia resecabile

L'epatectomia parziale risulta essere potenzialmente curativa nei pazienti con HCC in stadio precoce (un singolo nodulo <5 cm oppure <3 noduli ciascuno dei quali <3 cm di diametro, senza evidenza di invasione vascolare macroscopica) che risultino eleggibili all'intervento chirurgico. Tale chirurgia attualmente è gravata da una bassa morbilità e mortalità (inferiore al 5%); numerosi studi retrospettivi hanno mostrato una sopravvivenza a 5 anni di più del 50% dei pazienti sottoposti a tale intervento. Il tasso globale di operabilità è sfortunatamente solo del 10-25% poiché al momento della diagnosi circa il 75% dei pazienti con HCC presenta una scarsa riserva di funzionalità epatica, oppure una malattia bi-lobare, o extra-epatica. Anche nei pazienti sottoposti a chirurgia è comunque stato documentato un rischio di recidiva a 5 anni superiore al 70%.

Ciò nonostante il 60-80% dei casi di recidiva intraepatica di HCC è suscettibile di nuovi trattamenti, e studi orientali hanno dimostrato che è possibile ottenere sopravvivenze a 5 anni del 50,5% circa nei pazienti sottoposti a nuova resezione. L'alta incidenza di recidiva si spiega in gran parte con il fatto che la cirrosi epatica è a tutti gli effetti una precancerosi. E' necessario ed obbligatorio inoltre considerare il performance status di ciascun paziente potenzialmente candidabile a chirurgia, in quanto la presenza di comorbidità risulta essere un fattore predittivo indipendente di mortalità peri-operatoria. La resezione epatica è raccomandata pertanto solo nei pazienti che presentino una preservata funzionalità epatica, eleggibili a chirurgia, e che non mostrino dunque comorbidità rilevanti, che potrebbero compromettere la riuscita dell'intervento, oltre che aumentarne notevolmente morbilità e mortalità peri-operatorie. Lo score di Child-Pough fornisce una buona valutazione della funzione epatica e sembra essere molto utile in particolare per escludere i pazienti dall'eventuale terapia resettiva, poiché ci permette di identificare in maniera ottimale quei casi in cui vi sia una condizione di scompenso della funzione epatica, tale da impedire in ogni caso l'intervento. Nel setting pre-chirurgico l'evidenza di una buona funzione epatica è determinata da un Child-Pough A e dall'assenza di ipertensione portale. Solo in alcuni casi selezionati, pazienti con Child-Pough B possono essere valutati come candidati alla epatectomia parziale, in particolare se i tests epatici risultano normali e se vi è assenza di ipertensione portale.

L'algoritmo decisionale ad oggi più utilizzato per l'HCC risulta essere il BCLC (Barcelona clinic liver cancer group); secondo tale algoritmo la resezione epatica è riservata a pazienti in buone condizioni generali, con malattia in stadio iniziale, monolocale, con preservata

funzione epatica generale (Child-Pugh classe A), senza evidenza di ipertensione portale. In tali condizioni di sicurezza, il risultato atteso oscillerebbe tra il 60-70% di sopravvivenza globale dei pazienti (a 5 anni dalla chirurgia). Tali risultati, validati ormai globalmente, hanno fatto sì che i criteri BCLC fossero incorporati nelle linee guida di trattamento consigliate dalle società Epatologiche Europee ed Americane (EASL e AASLD).

La valutazione con metodiche di imaging è un passaggio fondamentale nel setting preoperatorio, e si giova dell'utilizzo di TC o RMN per facilitare la caratterizzazione del numero delle lesioni, delle dimensioni, la loro sede, la presenza di noduli satelliti, di metastasi extraepatiche e il coinvolgimento della vena porta o della vena cava inferiore. Il vantaggio della chirurgia nel caso specifico della resezione epatica consiste nel fatto che la dimensione crescente dell'HCC si accompagna ad una più forte indicazione alla chirurgia stessa. Infatti la quantità elevata di tempo necessaria alla crescita di una neoplasia epatica di grandi dimensioni esclude progressivamente i casi in cui vi è tendenza alla comparsa di altri noduli; tale considerazione ha portato alcuni autori ad ipotizzare che l'HCC singolo di grandi dimensioni costituisca un'entità nosologica a se stante. Le caratteristiche ottimali per una resezione epatica sono dunque la singola lesione nodulare neoplastica e l'assenza di invasione vascolare. Non esiste ad oggi un target dimensionale considerabile come limite per l'eventuale chirurgia resettiva, tuttavia è necessario considerare che il rischio di invasione vascolare e disseminazione neoplastica sono correlati alla dimensione tumorale. Inoltre la presenza di invasione vascolare, sia macroscopicamente rilevabile (intesa come trombosi neoplastica dei vasi principali portali o sovra epatici e cavali), che microscopica, può essere considerata come un fattore predittivo di ricorrenza di malattia e pertanto è associata ad un maggior rischio di recidiva a distanza. Elementi tecnici che devono obbligatoriamente essere valutati nella scelta del tipo e dell'entità della resezione chirurgica comprendono:

- la sede topografica intraepatica della neoplasia (centro-epatica o periferica)
- il volume di parenchima epatico funzionante che viene sacrificato (non neoplastico)
- il possibile aggravamento di una ipertensione portale
- la difficoltà tecnica dell'intervento chirurgico (durata della chirurgia, perdite ematiche intraoperatorie, danno ischemico sul parenchima causato da manovre ripetute di chiusura dell'ilo durante la resezione, comorbidità cardiorespiratoria associata, etc) (52).

La valutazione del volume epatico residuo post-chirurgia rappresenta un altro importante elemento di discussione. Tale parenchima epatico residuo deve essere almeno del 20% nei pazienti che non presentino un HCC su cirrosi, e di almeno il 30-40% nei pazienti con score di Child-Pough di classe A.

Nei pazienti che presentano nella valutazione preoperatoria un volume residuo epatico inferiore ai valori appena citati, ma comunque potenzialmente candidabili all'intervento, è possibile prendere in considerazione l'esecuzione di una embolizzazione venosa portale preoperatoria (PVE).

Tale metodica indurrebbe una ipertrofia a livello del parenchima epatico sano residuo (FRL), ottenuta bloccando il flusso portale diretto al parenchima epatico ipsilaterale alla lesione, e direzionandolo invece verso il FRL. Ciò garantirebbe un migliore risultato post-operatorio, oltre che la prevenzione della "small for size syndrome" (SFSS). Tale sindrome è caratterizzata dall'insorgenza post-operatoria di coagulopatia e disfunzione epatica, e può far seguito ad una procedura di trapianto epatico (LT) o di epatectomia estesa.

L'epatectomia parziale spazia dalla resezione di un singolo segmento epatico alla resezione di tre segmenti epatici (epatectomia all'80%). Essa costituisce la terapia standard, con un livello di evidenza di tipo C, nei pazienti non cirrotici, con localizzazione unica, senza evidenza di invasione vascolare o di malattia extraepatica e, ancora, per i pazienti con variante fibrolamellare di epatocarcinoma (39). La resezione chirurgica nei pazienti cirrotici deve essere limitata ai soggetti con stadio Child-Pugh A, come opzione standard con un livello di evidenza di tipo C.

Riassumendo dunque, una controindicazione alla chirurgia è la presenza di metastasi extraepatiche, mentre controverso è il ruolo della resezione epatica nei pazienti con malattia multifocale e in coloro che presentino alla diagnosi invasione vascolare maggiore. Pertanto l'epatectomia parziale in caso di invasione vascolare, verrà effettuata in casi altamente selezionati, ad opera di un team di esperti.

Il trapianto epatico (53) può essere preso in considerazione in quei pazienti che presentino un nodulo singolo di neoplasia di diametro ≤ 5 cm o noduli multipli di numero non superiore a tre e di diametro ≤ 3 cm (Criteri di Milano), senza evidenza di malattia macrovascolare o extraepatica. Inoltre le linee guida attuali prendono in considerazione l'utilizzo di Bridge-therapy in pazienti che risultano eleggibili al trapianto, in attesa che tale procedura venga attuata. Le linee guida EASL aggiornate, considerando la forza dell'evidenza riscontrata in differenti studi, raccomandano di trattare i pazienti in attesa di trapianto con ablazioni locali, e riservare la chemioembolizzazione a questi casi nei quali il tempo di attesa previsto risulti essere superiore ai 6 mesi.

3.2 Trattamento della malattia non resecabile

Il trapianto epatico è considerato la terapia standard con un livello di evidenza 1 per i pazienti cirrotici che presentino HCC di dimensioni ridotte, non resecabile. Tale procedura ha un potenziale curativo sia rispetto alla neoplasia, sia rispetto alla cirrosi co-esistente (54). La valutazione pre-trapianto del paziente con cirrosi e carcinoma epatocellulare include

accertamenti riguardanti la funzionalità cardio-respiratoria, renale, infettivologica, esami ematici e studi epato-specifici. Lo studio per immagini dell'HCC è affidato alla TC spirale o RM. La stadiazione del tumore si completa con scintigrafia ossea, gastroscopia, colonscopia, e con il marker specifico, l'AFP. I risultati relativi alla procedura trapiantologica nei primi anni '90 furono piuttosto deludenti, con tassi di sopravvivenza inferiori al 50%; la situazione si è modificata a partire dalla seconda metà degli anni '90, quando si è valutata la possibilità di stabilire criteri maggiormente restrittivi per selezionare i pazienti candidabili a trapianto.

Nel 1996 è stato pubblicato uno studio effettuato da Mazzaferro et al. che ha dimostrato come la selezione ristretta dei pazienti candidabili a trapianto epatico, sia correlata ad un aumento della sopravvivenza (55). In particolare tale studio ha proposto i Criteri di Milano, basando la selezione dei pazienti da trapiantare su alcuni parametri specifici: HCC in paziente con cirrosi giudicato non resecabile purché sia costituito da un unico nodulo di dimensioni ≤ 5 cm o fino a 3 noduli ciascuna con dimensioni ≤ 3 cm, in assenza di metastasi a distanza e di infiltrazione macrovascolare (assenza di trombosi dei vasi portali, sovraepatici o della vena cava). Lo studio condotto da Mazzaferro ha infatti dimostrato che, sottoponendo a trapianto esclusivamente i pazienti rientranti in tali criteri, si osserva una sopravvivenza di circa il 75% a 5 anni dalla chirurgia. Il dato rilevante è che il rispetto dei criteri di selezione dello studio dell'Istituto Tumori di Milano ha portato la sopravvivenza post trapianto a livelli analoghi a quelli dei pazienti trapiantati per sola cirrosi.

Importante considerare che l'attesa media per un trapianto epatico ortotopico, (che attualmente supera in genere i 12 mesi), è solitamente causa di progressione della malattia e della percentuale di decessi tra i pazienti affetti da epatocarcinoma. Questi tempi di attesa hanno lasciato spazio all'ipotesi di effettuare trattamenti alternativi, contenitivi, in attesa dell'esecuzione del trapianto (56).

Ad oggi i Criteri di Milano sono adottati anche per valutare la priorità al trapianto nei sistemi UNOS (Union Network Organ Sharing) che sono sistemi di allocazione di organi statunitensi. Il limite di questi criteri è dato dalla loro estrema selettività, che permette ad un numero ristretto di pazienti di poter giovare del trapianto epatico, escludendoli dalla possibilità di ottenere un trattamento potenzialmente curativo (drop-out). Un'ulteriore problematica è data dalla eventuale progressione di malattia nei pazienti in attesa di trapianto, che pertanto risulterebbero non più idonei poiché non più conformi ai criteri di Milano. Ad oggi sono in corso diversi studi in parte volti alla individuazione di fattori prognostici nei pazienti eleggibili a trapianto, con l'intento di valutare al meglio quali pazienti possano trarre maggiore beneficio da questo trattamento, e altri studi che stanno valutando una modifica all'approccio terapeutico in questi pazienti o un eventuale ampliamento dei citati criteri, per ridurre il rischio che a seguito dei lunghi tempi di attesa del trapianto si verifichi il loro drop-out.

Attualmente alcune metodiche come l'epatectomia parziale, o alcune terapie loco-regionali (termo ablazione, chemioembolizzazione, etc), possono essere utilizzate in qualità di terapie-ponte (bridge-therapy) prima del trapianto di fegato; il tal caso si parlerà di metodiche di down-staging della malattia, perché avranno l'obiettivo di portare il paziente entro i criteri di trapiantabilità.

Esiste la possibilità che vi sia una quota di pazienti non rientranti nei criteri di Milano che potrebbe ottenere risultati accettabili in termini di sopravvivenza post-trapianto, qualora vi fosse l'utilizzo di metodologie di arruolamento meno restrittive. In tal senso vi sono studi in corso, ma ancora non vi sono evidenze certe a riguardo, pertanto restano problematiche aperte e possono ispirare nuove prospettive di ricerca.

3.3 Trattamento della malattia non resecabile e non operabile

In caso di HCC non resecabile e non operabile, ruolo fondamentale è svolto da alcuni trattamenti loco-regionali. Tali terapie sono effettuate con lo scopo di indurre necrosi tumorale selettiva, e possono essere classificate in terapie ablative, ed intra-arteriose. L'ablazione può essere ottenuta con mezzi chimici (per esempio con etanolo) o fisici (crioterapia, radiofrequenza).

La necrosi tumorale è valutata in base alla ridotta estensione della presa di contrasto rilevabile con TC o RM dopo un tempo specifico seguente al trattamento stesso, rispetto alla captazione della lesione valutata prima della procedura.

L'assenza dell'assorbimento del mezzo di contrasto nel tumore trattato, è ritenuta un indicatore di necrosi tumorale. Numerosi sono i fattori coinvolti nella valutazione dell'efficacia di queste procedure loco-regionali, tra i quali menzioniamo l'AFP, la cui riduzione sembra essere un indice di risposta tumorale, e correlare con l'OS (overall survival) e la PFS (progression free survival).

Alcolizzazione percutanea (PEI)

Tra i trattamenti percutanei la PEI risulta essere uno dei più diffusamente utilizzati, e del quale abbiamo numerosi dati a nostra disposizione (57). Questo trattamento può essere eseguito con metodica "one shot" (unica sessione terapeutica in anestesia generale) non utilizzata di frequente, oppure con metodica tradizionale, basata su più sedute. Nelle neoplasie epatiche di dimensioni inferiori ai 5 cm, la PEI è in grado di determinare necrosi completa nel 73-75% dei casi e necrosi incompleta nel 90% degli altri casi. Il rationale dell'utilizzo della PEI è dato dalle seguenti considerazioni: L'HCC è un tumore a sviluppo multicentrico intra-epatico, e la PEI può essere ripetuta su ogni nuova lesione identificata durante il follow-up. Non comporta perdita significativa di tessuto non neoplastico. La mortalità dovuta alla procedura è inesistente e la morbilità è irrilevante. Non ha costi elevati.

La procedura è semplice. La sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con piccolo epatocarcinoma singolo è quasi sovrapponibile a quella dei pazienti trattati con resezione. La PEI può essere utilizzata pertanto in due tipologie di pazienti:

- Non chirurgici, con HCC singolo <5 cm o multiplo (fino a 3 noduli ciascuno <3 cm), con valori di coagulazione accettabili (PT > 40%, PLT > 40.000).
- Candidabili a chirurgia, con le stesse caratteristiche morfologiche e coagulative appena definite, ma con presenza di uno dei seguenti fattori prognostici sfavorevoli: età >75 anni, Child-Pugh B, pregresso sanguinamento digestivo da varici esofagee, trombosi portale non neoplastica, sede difficile per la resezione chirurgica (ad esempio sede centroepatica), segmentectomia non effettuabile (l'enucleazione infatti presenta risultati comparabili con la PEI).

La controindicazione specifica all'esecuzione di questa procedura è data da una bassa conta piastrinica (<40 000 mm³), e da un PT <40%.

Ablazione a radiofrequenze

La metodica di riferimento nell'ambito dei trattamenti loco-regionali è l'ablazione a radiofrequenza (RF) (58), che ha in maniera progressiva sostituito l'alcolizzazione percutanea, con il vantaggio di essere costituita da un unico step terapeutico. Il fine ultimo dell'ablazione a radiofrequenze è quello di indurre un danno termico alle cellule tumorali, depositando energia elettromagnetica. Le indicazioni a tale metodica sono le medesime della PEI, ma i pazienti dovranno avere un PT > 50% e una conta piastrinica > a 70 000 mm³. Una controindicazione è rappresentata dalla stretta vicinanza alla colecisti o alla via biliare principale. Il controllo dei risultati al termine del trattamento e nel tempo è fondato sul dosaggio di AFP, ecografia, TC dinamica, angiografia e biopsia guidata. Il danno termico indotto è determinato dalla durata dell'esposizione alle radiofrequenze, e dalla temperatura raggiunta a livello tissutale. Il raggiungimento di una temperatura pari a 50-55°C per circa 5 minuti, induce un danno irreversibile a livello cellulare. A temperature più elevate, intorno ai 60-100°C, si ottiene invece una coagulazione del tessuto, associato a danno irreversibile a carico delle componenti cellulari (enzimi, e mitocondri). Da queste considerazioni si evince come l'ottenimento della necrosi del tessuto tumorale sia determinata dal raggiungimento di una temperatura compresa tra i 50-100°C, per almeno 4-6 minuti nell'ambito della zona tumorale target. Tassi di successo paragonabili a quelli ottenuti con la resezione epatica sono raggiunti determinando la necrosi di un margine di tessuto dello spessore di circa 1 cm attorno al tumore (59). Possibili complicanze non gravi sono date da dolore addominale durante l'esecuzione della procedura, dolenzia addominale nei giorni successivi, minimo versamento pleurico dx (di non frequente riscontro). La valutazione della risposta post-

procedura è affidata alla TC o alla Risonanza Magnetica, che mostrano come l'area sede dell'ablazione a RF sia una zona priva di impregnazione contrastografica, talvolta delimitata da un alone periferico ipervascolarizzato, quest'ultimo dovuto all'insulto termico subito dal parenchima sano. Come complicanze maggiori, in alcuni studi sono stati riportati casi di peritonite purulenta (dovuta ad una mancata sterilità della procedura), emoperitoneo (in un caso di neoplasia particolarmente superficiale), emorragia intra-peritoneale autolimitantesi e seeding tumorale ovvero disseminazione neoplastica lungo il tragitto dell'ago.

Altre tecniche ablative prevedono l'utilizzo di Microonde, l'infusione di soluzione salina, la crioterapia e la terapia laser; quest'ultima è stata utilizzata soprattutto nel trattamento delle metastasi epatiche, mentre non sono disponibili attualmente dati sufficienti circa il suo utilizzo nel trattamento dell'epatocarcinoma. Nessuna di queste tecniche alternative allo stato attuale ha permesso di ottenere risultati paragonabili a quelli ottenuti con l'utilizzo dell'alcolizzazione percutanea, o dell'ablazione a radiofrequenze, che restano pertanto le tecniche migliori attuabili nei pazienti candidati alle procedure ablative loco-regionali.

Chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE)

La chemioembolizzazione trans-arteriosa è una procedura largamente utilizzata nel trattamento dell'epatocarcinoma, ed è in grado di combinare l'efficacia del trattamento anti-neoplastico del farmaco chemioterapico iniettato direttamente nell'arteria epatica, con l'effetto ischemico determinato dalla embolizzazione arteriosa del ramo vascolare afferente al tumore. Il trattamento originale consiste nell'iniezione in corso di angiografia epatica di un farmaco antitumorale (doxorubicina, epirubicina, mitomicina C, cisplatino o altri), veicolato con un mezzo di contrasto oleoso (lipiodol) nel quale il chemioterapico viene emulsionato, direttamente nel ramo dell'arteria epatica afferente alla massa neoplastica. Dopo lipiodolizzazione, il vaso è occluso mediante polvere di gelfoam o altre sostanze embolizzanti, determinando ischemia della regione a valle e rallentata eliminazione del chemioterapico. Il lipiodol viene ritenuto selettivamente e per lungo tempo all'interno dei noduli neoplastici, determinando un significativo incremento della concentrazione e della durata d'azione del chemioterapico e riducendone inoltre gli effetti sistemici. Il principio della TACE è quello di ridurre il flusso ematico a livello tumorale, determinando ischemia e quindi necrosi tumorale. Tale trattamento trans-arterioso è reso possibile a livello epatico dalla presenza di una doppia vascolarizzazione, conferita dalla presenza del flusso portale e del flusso ematico derivante dall'arteria epatica. Peraltro il parenchima epatico sano ha generalmente una vascolarizzazione prevalentemente di tipo portale, a differenza del tessuto neoplastico che presenta una vascolarizzazione maggiormente di tipo arterioso. L'embolizzazione induce un'ischemia selettiva dell'area neoplastica (senza modificare il flusso portale), e nello stesso tempo è in grado di bloccare le vie di deflusso, realizzando

un'elevata concentrazione locale di chemioterapico; quindi ne deriva una necrosi indotta dall'effetto additivo delle alte concentrazioni di farmaco e dell'ischemia.

La TACE (60) può essere potenzialmente estesa a tutto il parenchima epatico (o ad un intero lobo), iniettando farmaco e l'agente embolizzante in corrispondenza del ramo destro e/o sinistro dell'arteria epatica. Il trattamento limitato ad un singolo segmento o sub segmento epatico, mediante cateterismo superselettivo della diramazione arteriosa afferente alla neoplasia è la chemioembolizzazione segmentaria o subsegmentaria. Le due procedure hanno indicazioni, efficacia e tollerabilità diverse.

Chemioembolizzazione convenzionale

La chemioembolizzazione convenzionale è indicata in quei casi nei quali vi sia una sostituzione epatica da parte della massa tumorale inferiore al 30% e assenza di trombosi nei principali rami portalari. Tutti gli studi attualmente disponibili hanno dimostrato l'efficacia di tale metodica nel ridurre la crescita tumorale. Il fallimento terapeutico può dipendere da una possibile distruzione delle sole cellule neoplastiche più fragili, oppure di una sostruzione selettiva delle cellule nel cuore del nodulo, mentre le cellule periferiche possono essere mantenute in vita dal sangue portale derivante dal tessuto circostante.

L'analisi comparativa tra i diversi studi effettuati riguardanti la TACE risulta difficile a causa dell'utilizzo di differenti agenti farmaci anti-neoplastici, dei diversi agenti embolizzanti, e del numero di trattamenti effettuati su ciascun paziente.

I migliori pazienti candidabili alla TACE sono coloro che hanno una funzione epatica preservata e una neoplasia multifocale asintomatica, senza invasione vascolare o disseminazione extraepatica.

L'infiltrazione vascolare macroscopica o qualsiasi tipologia di diffusione extraepatica costituiscono le maggiori controindicazioni alla chemioembolizzazione. La riserva funzionale epatica è un'altra componente critica per un'attenta selezione dei pazienti. Infatti i pazienti candidati a TACE devono avere una discreta funzione epatica (più frequentemente si tratta di pazienti con Child-Pough A oppure B7 senza ascite), mentre coloro che hanno una scarsa funzionalità epatica o un'insufficienza epatica più avanzata devono essere esclusi da tale metodica perché l'insulto ischemico determinato dalla procedura potrebbe determinare eventi avversi anche molto severi.

Non vi è ancora nessuna evidenza riguardo a quale chemioterapico sia dotato di maggiore efficacia, né quale sia la strategia ottimale di trattamento; attualmente le raccomandazioni prevedono l'applicazione di tale procedura 3-4 volte l'anno e l'utilizzo della Doxorubicina o del Cisplatino.

La metodica non è ritenuta un trattamento radicale della neoplasia epatica, e ciò è ampiamente riportato nelle linee guida dell'European Association for the study of liver

(EASL), si tratta in fatti di una terapia palliativa. La TACE secondo le linee guida AASLD è indicata nel trattamento dei pazienti con stadio di patologia intermedia secondo la classificazione BCLC, ovvero in caso di neoplasia multi-nodulare, Child-Pough A-B, e performance status ECOG 0.

La TACE determina un aumento dell'ipossia tissutale, dovuta ad una up-regulation del VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) e dell'IGFR-2 (insulin-like growth factor receptor 2). Un aumento dei livelli plasmatici di VEGFR e di IGFR-2 sono associati alla possibilità di sviluppo di metastasi post-TACE. Queste valutazioni hanno dato spazio all'ipotesi di combinare la TACE con l'utilizzo di Sorafenib nei pazienti con HCC residuo o con ricorrenze, non sensibili ad altre metodiche. Attualmente sono in corso studi volti alla comprensione dell'utilizzo ottimale del sorafenib in combinazione con queste metodiche loco-regionali.

Le indicazioni principali all'esecuzione della TACE sono:

- HCC multi nodulare o un singolo nodulo di dimensione >5 cm che non sia suscettibile a chirurgia o a trattamento percutaneo.
- Noduli non aggredibili né chirurgicamente, né per via percutanea per via della loro posizione, perché troppo profondi (per esempio in sede para-cavale), oppure troppo superficiali (se esofitici e nei quali vi sia controindicazione a chirurgia).
- Come secondo approccio, al fine di completare un trattamento precedente (ad esempio PEI o termoablazione con radiofrequenze) qualora vi sia un residuo tumorale.
- Con finalità di down-staging in attesa di effettuare un trattamento radicale.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali di questa procedura, ad oggi sappiamo che può determinare nel 30% dei casi un peggioramento degli indici di funzionalità epatica spesso associato ad effetti collaterali minori quali dolore addominale, febbre, nausea e vomito. Seppur nella maggior parte dei casi si tratti di un aggravamento transitorio, può comunque comportare scompenso epatico, talvolta anche fatale. L'effetto collaterale più frequente dopo TACE (riscontrabile anche fino all'80% dei casi) è la "sindrome post-embolizzazione" che è caratterizzata da iperpiressia, dolore addominale, emesi e talvolta , lieve aumento delle transaminasi. Pur non potendosi considerare radicale e curativa, la TACE ha dimostrato in più studi di garantire una sopravvivenza significativamente maggiore rispetto alla sola terapia di supporto (61) ed al trattamento sintomatico (62).

Chemoembolizzazione segmentaria e subsegmentaria

Questa procedura si basa sull'iniezione di un farmaco chemioterapico ed un agente embolizzante esclusivamente nel segmento o sub segmento interessato dal tumore. Tale

approccio incrementa l'efficacia terapeutica della procedura, aumentando la concentrazione di farmaco presente a livello della massa tumorale e consentendo inoltre di risparmiare ulteriormente tessuto epatico peri-tumorale. Dopo chemioembolizzazione segmentaria o sub segmentaria, il 60-80% delle lesioni ha mostra in genere completa necrosi. Pertanto questa metodica dovrebbe rappresentare, quando fattibile, il trattamento intra-arterioso di scelta nel paziente con HCC a nodularità singola e con buon compenso epatico. Non esistono ancora studi randomizzati e controllati che abbiano valutato l'efficacia di questa procedura e la correlazione con la sopravvivenza.

Accanto alla classica procedura, esistono delle varianti: la TAE, che non prevede l'infusione del chemioterapico, la TAC, che prevede il solo utilizzo del chemioterapico senza l'embolizzazione, e l'infusione di lipiodol e chemioterapico (TOC). Nuove prospettive sono rappresentate dalla DEB-TACE e dalla SIRT (Selective internal radiation therapy). La TACE è infatti una metodica non ancora perfettamente standardizzata, pertanto esistono prospettive significative di ulteriore sviluppo ed applicazione.

TACE con Drug Eluting Beads

La TACE con Drug Eluting Beads (DEB-TACE) (63) utilizza microsfere embolizzanti permanenti caricabili con chemioterapici attraverso un meccanismo a lento rilascio di farmaco. Con un unico agente è possibile sia veicolare il farmaco che realizzare l'embolizzazione arteriosa. Le microsfere composte di PVA e caricate con Doxorubicina, (dose media 50-75 mg) hanno dimensioni comprese tra 40 e 1.200 μm , (scelte in base al calibro dei vasi selezionato). Le microsfere vengono caricate usualmente di Doxorubicina, alla dose di 25-100 mg/m^2 di superficie corporea. Gli effetti collaterali sono sovrapponibili a quelli della TACE tradizionale. I risultati migliori si sono ottenuti con le DC-Beads, che permettono un rilascio prevedibile e prolungato del chemioterapico all'interno dell'area tumorale, riducendo la concentrazione sistemica del farmaco e comportando una riduzione della tossicità rispetto alla TACE tradizionale. Un vantaggio della DEB-TACE è l'assenza di radiopacità delle microsfere; ciò consente una migliore visualizzazione alla TC post-procedura dell'eventuale ipervascolarizzazione arteriosa residua. La TACE tradizionale è gravata dal mascheramento dell'enhancement del tumore residuo in TC. Studi randomizzati di confronto tra DEB-TACE e TACE tradizionale su pazienti in Child-Pugh A e B, con ECOG 0-1 hanno confermato risposte nel 60% dei casi senza differenze significative, ma con un trend a favore della DEB-TACE, che appare migliore nei pazienti con neoplasia avanzata (in Child-Pugh B, ECOG 1, con massa neoplastica più estesa oppure recidivante). Lo studio di Stadler (studio pilota), effettuato su 30 pazienti trattati con DEB contenenti 50-75 mg/m^2 di Doxorubicina, ha riportato una risposta oggettiva del 40%, mentre studi di tossicità hanno dimostrato una netta riduzione della concentrazione sistemica del chemioterapico, con

drastica riduzione degli effetti collaterali del farmaco. Tale risultato, come quelli ottenuti in altri studi, dovranno eventualmente essere confermati da parte di studi prospettici. Questa nuova tipologia di trattamento trans-arterioso è tutt'ora oggetto di studi, dai quali si spera di ottenere informazioni interessanti, che potrebbero portare ad una migliore conoscenza della procedura, e magari anche alla possibilità di ridurre la tossicità indotta dai chemioterapici generalmente utilizzati in corso di TACE.

Radiembolizzazione e SIRT

La radioterapia nel trattamento dell'HCC è stata limitata dall'impossibilità di utilizzare dosi terapeutiche antitumorali (>100 Gy) senza determinare danno al parenchima epatico sano. Sono sufficienti 30 Gy per determinare l'insorgenza di un danno al parenchima, con lo sviluppo della Radiation-Induced Liver Disease (RILD), una sindrome caratterizzata da epatomegalia dolorosa ed ascite. Per questo motivo è stata sperimentata l'infusione mediante cateterismo selettivo, dapprima di lipiodol marcato con Iodio 131 e poi con microsfere caricate con 90Y; in questo modo è nata la SIRT.

La SIRT (Selective Internal Radiation Therapy) è una metodica che consente l'iniezione intra-arteriosa selettiva di coniugati radioattivi. Permette dunque di eseguire una radioterapia con dosi elevate (>100 Gy) senza danneggiare il parenchima epatico sano. Uno studio randomizzato ha dimostrato quote di risposta analoghe alla TACE convenzionale, senza differenze significative nella sopravvivenza, eccetto che nei pazienti con patologia più avanzata e con trombosi portale, dove i risultati sono migliori. Risulta inferiore l'incidenza di effetti collaterali rispetto alla TACE, come anche minori sembrano essere le complicanze post-procedura. Sono in corso studi volti a verificare la possibile combinazione di questa metodica con farmaci biologici, come il Sorafenib.

Il 131 I-Lipiodol è stato a lungo studiato come potenziale adiuvante, neoadiuvante o per down-staging (64). Viene somministrato con cateterismo selettivo e il flusso e la localizzazione del farmaco sono evidenziati tramite il mezzo di contrasto. Questa metodica richiede una lunga ospedalizzazione (di circa 10-14 giorni), a causa della lunga emivita del 131 I, con protezione della tiroide. I tassi di risposta sembrano essere in media del 50%, ed il risultato terapeutico è correlato alle dimensioni del nodulo neoplastico, con una netta riduzione dell'attività sopra i 6 cm.

La SIRTEX consiste in un'unica somministrazione di 90Y, coniugato a microsfere di resina o di vetro (Theraspheres), utilizzata nel trattamento dell'HCC intermedio o avanzato. Le dimensioni delle particelle sono di 20-60 µm e 20-30 µm rispettivamente; la scelta di quelle più grandi, tuttavia, pone il rischio di indurre occlusione vascolare. Contrariamente alla TACE tradizionale, in questo caso non si ottiene l'embolizzazione poiché risulterebbe dannosa in quanto provocherebbe il reflusso sistemico del farmaco radioattivo. Il 90Y è stato utilizzato in

differenti stadi di HCC, con tassi di risposta dal 20% al 60%. E' stato utilizzato anche in pazienti con ridotta riserva funzionale epatica oppure in pazienti con presenza di trombosi portale, mostrando una buona tollerabilità. Visti i risultati preliminari promettenti di vari studi clinici, si valuteranno i risultati di studi randomizzati che potranno darci informazioni circa l'efficacia della SIRT, anche rispetto alle metodiche tradizionalmente utilizzate.

Altri trattamenti loco-regionali

L'utilizzo della Radioterapia a fasci esterni nel caso dell'HCC è stato limitato dalla scarsa tolleranza alle radiazioni che mostra il fegato cirrotico, che può portare all'insorgenza di una epatopatia radio-indotta. Attualmente non vi sono evidenze che giustifichino l'utilizzo della Radioterapia 3D conformazionale all'interno dei primi trattamenti per l'HCC.

Sarebbe interessante valutare la possibilità di un suo futuro utilizzo anche nel trattamento dell'Epatocarcinoma, attraverso degli studi controllati.

Per quanto riguarda le terapie loco-regionali, le raccomandazioni EASL sono le seguenti:

- L'ablazione locale con radiofrequenze, o la PEI, sono considerate lo standard per quanto riguarda i pazienti con epatocarcinoma BCLC 0-A, non candidabili a chirurgia (Raccomandazione 1B).
- L'ablazione a radiofrequenze è indicata nella maggior parte dei casi come primaria terapia ablativa, in particolare nei tumori <5 cm (Raccomandazione 1A). La PEI è raccomandata in quei casi nei quali l'ablazione a radiofrequenze non sia tecnicamente possibile.

In tumori <2 cm, BCLC 0, entrambe le tecniche determinano risposta completa in più del 90% dei casi. Se poi queste metodiche possano considerarsi alternative competitive alla resezione chirurgica, questo non è appurato (Raccomandazione 1 C).

3.4 Trattamento dello stadio avanzato

La Chemioterapia

La maggior parte dei pazienti con diagnosi di HCC presenta una patologia allo stadio avanzato, e molti di essi non risultano pertanto candidabili all'esecuzione di potenziali terapie a scopo curativo. La chemioterapia sistemica in passato rappresentava l'unica opzione terapeutica nei pazienti allo stadio avanzato, nonostante si possa definire l'HCC come una neoplasia chemioresistente.

Negli ultimi anni numerosi farmaci citotossici sono stati testati in monoterapia o in combinazione in differenti studi, ma solo pochi agenti hanno evidenziato tassi di risposta superiori al 20%, questo è il razionale del loro scarso utilizzo attuale nella pratica clinica (65).

I pazienti affetti da HCC allo stadio avanzato non trattati hanno una sopravvivenza media di 6-7 mesi; ciò che appare chiaro ad oggi è che non vi sono evidenze che mostrino un

aumento della sopravvivenza di tali pazienti se sottoposti ad un trattamento con agenti chemioterapici sistemici.

Possiamo definire infatti il carcinoma epatocellulare una patologia chemio resistente, che non mostra risposte soddisfacenti nell'utilizzo dei tradizionali agenti citotossici attualmente a disposizione. Pertanto, se allo stadio avanzato, risulta difficile da trattare, anche per la presenza di sistemi di metabolizzazione attiva del farmaco che determinano la resistenza farmacologica dell'HCC. Alcuni farmaci inoltre sono caratterizzati da un'intrinseca epatotossicità, che li rende ancor più inadeguati all'utilizzo in un paziente con stato generale compromesso e patologia avanzata epatica. L'ipertensione portale contribuisce ad aggravare le problematiche appena citate, in quanto il sequestro splenico che si determina comporta di conseguenza trombocitopenia e leucopenia, compromettendo in tal modo l'utilizzo di quei farmaci che determinerebbero soppressione a livello midollare (65).

Dagli studi che sono stati effettuati negli ultimi decenni è emerso come la Doxorubicina determini una elevata tossicità in questi pazienti (grado 3-4), in particolare con l'insorgenza di una neutropenia severa, senza peraltro determinare un beneficio sulla sopravvivenza (66). Oltre alla Doxorubicina, altri agenti chemioterapici come l'Epirubicina, il 5-Fluorouracile, l'Etoposide e il Cisplatino sono stati studiati, e non hanno mostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza. Deludenti anche i risultati di trials effettuati con l'utilizzo di farmaci di nuova generazione: Irinotecan (67), Gemcitabina e Doxorubicina liposomiale peghilata (68).

Anche l'utilizzo di terapie combinate, in studi di fase III, non ha mostrato risultati soddisfacenti.

Alla luce di queste considerazioni, è possibile affermare che attualmente non vi siano agenti chemioterapici che mostrino un vantaggio effettivo nella sopravvivenza di questi pazienti, mentre risultano molto più promettenti gli approcci per via arteriosa epatica, che ci permettono di veicolare una maggiore dose di farmaco a fronte di tossicità generali contenute.

Farmaci biologici

I farmaci a bersaglio molecolare hanno attualmente cambiato il management dei pazienti con patologia avanzata. Circa 20 differenti molecole biologiche sono state approvate negli ultimi anni per il trattamento di differenti tumori solidi come il tumore della mammella, il cancro colon-rettale, il carcinoma polmonare non a piccole cellule, il carcinoma renale e l'HCC. Recentemente è stato introdotto un inibitore multichinasi, il Sorafenib, che ha mostrato benefici in termini di sopravvivenza nei pazienti con epatocarcinoma in stadio avanzato.

La conoscenza del processo di cancerogenesi epatica pertanto risulta fondamentale per la valutazione dell'efficacia di questi nuovi farmaci. Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi sui processi che determinerebbero l'insorgenza di HCC, e sono state acquisite

nuove informazioni biomolecolari riguardanti l'alterazione dei segnali proliferativi nelle cellule neoplastiche.

Questi dati giustificano il crescente interesse per lo sviluppo di nuove molecole anti-tumorali dirette verso specifici bersagli biologici nell'epatocarcinoma.

Per quanto riguarda l'HCC sono state identificate diverse vie implicate nella progressione e disseminazione tumorale: quella del VEGF, dell'EGFR, il sistema Ras-MAPK, il pathway PI3K/PTEN/Akt/mTOR, HGF/c-MET, Insulin-like growth factor receptor (IGFR), e infine la via Wnt/ β -Catenin. Lo studio della patogenesi dell'HCC ha evidenziato l'importanza dell'attivazione di vie di segnale e di crescita e dell'inattivazione di geni oncosoppressori. Inoltre la natura vascolare dell'HCC riflette l'attivazione di vie angiogeniche, molte delle quali attivate per mezzo di recettori tirosin-chinasici (TK), risultanti nella stimolazione della Raf e Ras GTPasi, e di molecole protein-chinasiche con i loro bersagli a valle (inclusi gli attivatori trascrizionali di c-jun e c-fos). In particolare la via MAPK (mitogen-activated protein-kinase) include una cascata di fosforilazione che coinvolge numerose chinasi, in particolare Ras, Raf, MEK (mitogen-activated protein extracellular kinase) ed ERK (extracellular signal-regulated kinase) (69). Tale via è necessaria per la proliferazione e la differenziazione cellulare, processi che risultano alterati nel corso del processo di epatocarcinogenesi. L'alterata regolazione di MAPK e la sovra espressione di Raf sono state ben documentate nell'HCC come anche nelle lesioni preneoplastiche. Ras è una piccola GTPasi sita sul versante interno della membrana plasmatica, il cui ruolo è costantemente oggetto di studio in quanto componente della cascata cascata Ras-Map-kinasi, che svolge un ruolo essenziale nel controllo di attività come la proliferazione cellulare. Questa via è attivata quando un fattore di crescita, come EGF (fattore di crescita epiteliale) o PDGF (fattore di crescita derivante dalle piastrine), si legano al dominio extracellulare del suo recettore tirosin-kinasico (RTK). Il legame del fattore di crescita al suo recettore determina l'autofosforilazione dei residui tirosinici recettoriali e il successivo richiamo delle proteine Grb-Sos. Questo complesso attivato determina lo scambio GDP-GTP di Ras, il quale richiama la proteina Raf sulla membrana, che sarà fosforilata da una chinasi e attivata. Successivamente Raf attiva mediante fosforilazione un'altra MAP chinasi chiamata ERK. Una volta attivata, la MAP chinasi può passare nel nucleo, dove è in grado di attivare fattori trascrizionali e proteine nucleari. Infine, questa via attiverà geni coinvolti nella proliferazione cellulare, compresa la ciclina D1; quest'ultima ha un ruolo fondamentale nel portare la cellula dalla fase G1 alla fase S. Molte delle proteine che costituiscono la via di segnalazione di ras sono state scoperte perché codificate da oncogeni che causano l'insorgenza di neoplasia. Questi comprendono i geni per Ras, raf e diversi fattori trascrizionali attivati a valle della via (c-fos, jun, etc).

Da queste considerazioni si evince come siano numerose le proteine codificate da geni potenzialmente cancerogeni, se mutati; ciò conferma ulteriormente la necessità di studiare tali vie, perché deputate al controllo della crescita e proliferazione cellulare e pertanto coinvolte attivamente nel processo di epatocarcinogenesi.

L'obiettivo da perseguire nel caso dell'HCC è quello di approfondire le nostre conoscenze relative ai biomarkers oncogeni per essere in grado di identificare nuove molecole bersaglio, e nuove frontiere, ancora più specifiche e individualizzate a seconda delle differenti vie coinvolte.

Tra le molecole biologiche studiate fin ora, studi di fase II e di fase III hanno dimostrato benefici in termini di sopravvivenza ottenuti mediante somministrazione di Sorafenib ai pazienti con HCC in stato avanzato di malattia (70, 71).

Il Sorafenib è un inibitore multi-kinasico orale in grado di agire sopprimendo la proliferazione tumorale e l'angiogenesi, ed è il primo farmaco biologico che ha dimostrato effettivo beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti con malattia avanzata epatica. Attualmente resta l'unico farmaco a bersaglio del quale si abbiano risultati certi. Il Sorafenib è stato approvato dall'EMA (European Medicines Agency) nell'Ottobre del 2007 e dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Usa un mese dopo; pertanto è un farmaco piuttosto giovane. Nello specifico interferisce con la cascata intracellulare Ras/Raf/MEK/ERK (72) coinvolta nella proliferazione cellulare tumorale, agendo su Raf-1 e su di entrambe le varianti, (wild-type e mutante V600E), di b-Raf (73). Agisce inoltre sui recettori tirosin chinasi presenti a livello della superficie cellulare, che sono coinvolti nella crescita tumorale e nell'angiogenesi, inclusi VEGFR (Vascular endothelial growth factor receptor), PDGFR- β (Plated-derived growth factor receptor beta), C-Kit, FLT-3 (FSM-like tyrosine kinase 3) e RET (74).

Le più recenti linee guida EASL (European association for the study of liver) raccomandano l'utilizzo del Sorafenib quale terapia sistemica standard nei pazienti con HCC. Il suo utilizzo è indicato nei pazienti con funzione epatica preservata, con Child-Pugh A e malattia avanzata (BCLC-C), o in coloro che mostrano progressione tumorale o che effettuano terapie loco-regionali. Non ci sono chiare raccomandazioni nei pazienti con Child-Pugh B, anche se vi sono alcuni studi di coorte che hanno mostrato un simile profilo di sicurezza del farmaco nei pazienti appartenenti a questa classe. E' inoltre raccomandato mantenere la terapia con Sorafenib almeno fino alla progressione della malattia, e successivamente considerare un'eventuale terapia di seconda linea. Attualmente il Sorafenib viene testato nel setting adiuvante, a seguito di una resezione epatica, o una ablazione locale completa negli stadi precoci; inoltre viene valutata anche la sua utilità in associazione alla chemioembolizzazione negli stadi intermedi di malattia e combinato con Erlotinib o Doxorubicina sistemica negli stadi avanzati e anche come terapia di prima linea nei pazienti con Child-Pugh B. Dati

preliminari di uno studio di fase II suggeriscono un potenziale effetto additivo determinato da Sorafenib associato alla Doxorubicina, tuttavia è stato riportato un incremento della cardiotossicità.

Per verificare l'efficacia e la tollerabilità del Sorafenib, sono stati condotti due studi di fase III randomizzati, multicentrici: lo studio Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assesment Randomized Protocol (SHARP) (71), condotto in 121 Centri di 21 differenti Stati in Europa, America, Australia e Nuova Zelanda, (dove l'insorgenza del tumore è legata all'infezione da HCV e all'alcol), e lo Studio Asia-Pacific (75), condotto in 23 Centri in Cina, Taiwan e Corea del Sud, (dove l'infezione cronica da HBV è la causa principale di HCC). Tali studi hanno incluso pazienti con HCC in stadio avanzato e diagnosticato istologicamente, lesioni misurabili, non pretrattati con terapia sistemica, Child-Pugh A, ECOG PS 0-2, aventi una aspettativa di vita di almeno 12 settimane e un'adeguata funzionalità epatica, renale, ematologica e midollare. In entrambi gli studi la rivalutazione radiologica era effettuata ogni 6 settimane.

Nello studio SHARP, dei 902 pazienti sottoposti a screening, 602 sono stati randomizzati a ricevere Sorafenib 400 mg x 2 volte/die (299 pazienti) o placebo (303 pazienti). I pazienti hanno proseguito l'assunzione del farmaco assegnato fino a progressione di malattia, valutata secondo criteri RECIST (Response evaluation Criteria in Solid Tumor), e progressione sintomatica, indagata attraverso il questionario FHSI-8 (Functional Assesment of Cancer Therapy-Hepatobiliary Symptom Index 8). L'obiettivo primario di questo studio era valutare la sopravvivenza dei pazienti e il tempo necessario alla progressione del sintomo. Gli obiettivi secondari consistevano nel valutare il tempo di progressione radiologica e la percentuale di controllo della malattia definita come percentuale dei pazienti con risposta completa, risposta parziale o stabilità di malattia mantenuta per almeno 28 giorni. Lo studio è stato interrotto prematuramente a causa dell'evidente un beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti che assumevano Sorafenib, la cui mediana di sopravvivenza globale è stata di 10.7 mesi vs 7.9 mesi nel gruppo placebo. La percentuale di sopravvivenza ad un anno risultava del 44% con Sorafenib e del 33% con placebo; mentre la percentuale di sopravvivenza libera da progressione a 4 mesi era del 62% con Sorafenib e del 42% con placebo. Nello studio SHARP, l'incidenza di eventi avversi correlabili al farmaco è risultata più elevata tra i pazienti che usavano Sorafenib che nel gruppo del placebo (80% vs 52%), incluse diarrea, sindrome mano-piede, anoressia, alopecia, perdita di peso, (la maggior parte delle quali di grado 1 o 2).

Nello studio Asia-Pacific sono stati arruolati 226 pazienti, randomizzati a ricevere Sorafenib (150 pazienti) o placebo (76 pazienti). La loro età media era di 51,5 anni di cui l'86% costituito da maschi e il 71% aveva una storia di Epatite B. Questo studio è stato valutato in parallelo allo studio SHARP per verificare l'efficacia e la sicurezza del Sorafenib in

popolazioni diverse, con caratteristiche epidemiologiche e cliniche dell'HCC diverse da quelle riscontrabili in Occidente. La durata media di sopravvivenza è risultata di 6.5 mesi del gruppo Sorafenib vs 4.2 mesi nel gruppo placebo; la sopravvivenza libera da progressione di malattia è stata rispettivamente di 2.8 mesi e 1.4 mesi nei corrispondenti gruppi. Nello studio Asia-Pacific, gli eventi avversi di grado 3 riportati sono stati la sindrome mano-piede, diarrea, e l'affaticamento. Eventi avversi correlati al farmaco sono insorti nel 9% dei pazienti del gruppo Sorafenib e nell'1% dei pazienti nel gruppo placebo.

Alcuni studi si sono soffermati sulla valutazione dell'utilizzo del Sorafenib in combinazione con agenti chemioterapici in pazienti affetti da HCC avanzato. In particolare uno studio randomizzato di fase II in doppio cieco ha confrontato l'efficacia di Sorafenib più Doxorubicina con placebo più doxorubicina (76); tale studio ha dimostrato un aumento della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti che avevano ricevuto Sorafenib più Doxorubicina. Eventi avversi correlati al farmaco si sono verificati nel 92% dei pazienti che hanno ricevuto Sorafenib più Doxorubicina e nell'88% dei pazienti che hanno ricevuto solo Doxorubicina. Gli eventi avversi di grado 3-4 più frequenti sono stati neutropenia, affaticamento, diarrea, iperbilirubinemia e dolori addominali. Risultati incoraggianti sono stati ottenuti nei pazienti trattati con Sorafenib associato a Doxorubicina, senza tuttavia dimostrare alcun sinergismo tra il Sorafenib e l'agente chemioterapico, vista la mancanza di un gruppo di controllo trattato con il solo farmaco biologico in monoterapia.

L'utilizzo del Sorafenib è anche stato valutato in combinazione con procedure quali la TACE. Il razionale di questa scelta consiste nel bloccare la reazione angiogenetica successiva al trattamento di Chemioembolizzazione, e inibire la crescita di un eventuale residuo neoplastico. Attualmente i dati a disposizione supportano la sicurezza dell'associazione TACE-Sorafenib. Dopo la TACE infatti si riscontra in genere un aumento temporaneo degli agenti angiogenetici come il VEGF. Il vantaggio quindi dell'utilizzo del Sorafenib a seguito della TACE sarebbe proprio quello di ottenere una riduzione della neo-angiogenesi post-procedura.

Per quanto riguarda la tollerabilità del farmaco, il Sorafenib nei pazienti con HCC risulta di solito ben tollerato in monoterapia. Gli effetti collaterali più comuni sono: la sindrome mano-piede, il rash cutaneo acneiforme, la diarrea e l'ipertensione. In corso di terapia con Sorafenib è necessario il monitoraggio degli esami ematici per possibili tossicità anche non ematologiche. La sindrome mano-piede è abbastanza caratteristica è definita da un gruppo di segni e sintomi che possono colpire, in genere bilateralmente, mani e/o piedi. Insorge più frequentemente durante le prime due settimane di trattamento, con un'intensità generalmente decrescente in maniera spontanea nel corso del trattamento. Abbiamo diversi gradi di intensità della sindrome mano-piede. Nel primo grado avremo intorpidimento, parestesia, formicolio, gonfiore ed eritema, che però non compromettono le normali attività

quotidiane del paziente. Il secondo grado sarà caratterizzato da: eritema doloroso, gonfiore, ipercheratosi a livello di mani e piedi, che iniziano ad interferire con le normali attività quotidiane del paziente. Il terzo grado comprenderà invece desquamazione, esfoliazione, ulcerazione, comparsa di vescicole, ipercheratosi, dolore, e quindi l'impedimento delle normali attività quotidiane. Altri effetti collaterali correlati al Sorafenib comprendono:

- Diarrea, in genere lieve (1-2 scariche/die).raramente si presenta in forma grave (più di 10 scariche/die). In caso di diarrea severa è utile valutare la riduzione eventuale delle dosi del farmaco,o la sua sospensione.
- Rash acneiforme, evento in genere tipico dei farmaci anti-EGFR, che però può mostrarsi anche in corso di trattamento con Sorafenib. E' caratterizzato da un rash cutaneo maculare, papulare o eritematoso sul volto e sul dorso, generalmente che compare ad inizio trattamento, spesso inizia senza sintomi associati (GRADO 1); può evolvere in desquamazione in meno del 50% della superficie corporea (GRADO 2) o in più della metà del corpo (GRADO 3).
- Ipertensione arteriosa, che è un evento comune nei pazienti trattati con farmaci ad attività anti-angiogenetica. Di norma è un'ipertensione lieve-moderata, si manifesta nel primo periodo di trattamento, e generalmente risponde alla terapia antipertensiva. Monitorizzare la pressione arteriosa in questi pazienti risulta necessario, e in caso di ipertensione grave e persistente, valutare la sospensione del farmaco.
- Esami di laboratorio alterati. E' possibile valutare la presenza di alterazioni della funzionalità epatica. Occorre ricordare che i pazienti con HCC in genere hanno di base una epatopatia, pertanto i valori relativi alla funzionalità epatica saranno spesso alterati sin dall'inizio. Il peggioramento ulteriore di questi parametri si riflette in genere con un rialzo degli indici di colestasi e della bilirubina. Non è necessaria una modifica della posologia per pazienti con compromissione della funzionalità epatica Child-Pugh A e B. Non sono disponibili dati su pazienti con compromissione della funzionalità epatica Child-Pugh C grave. Possibile un aumento delle amilasi e delle lipasi, che regredisce solitamente con sospensione del farmaco per una settimana. Se tale aumento non dovesse modificarsi, potrebbe correlarsi ad episodi di pancreatite acuta, pertanto risulta opportuno sospende il farmaco per almeno due settimane e valutare la sospensione dello stesso. Ipomagnesemia e ipofosfatemia sono comuni, in genere di grado 1-2, e risolvibili con correzione elettrolitica, anche se ad oggi non è ancora nota la natura di questi disordini elettrolitici.

Attualmente ci sono diversi farmaci in corso di studio:

- Inibitori di mTOR: Il Sirolimus ed i suoi analoghi (Temsirolimus ed Everolimus), sono inibitori della cascata di mTOR e sono stati testati in studi pre-clinici. L'Everolimus e i

bloccanti di mTOR, approvati nel caso di tumore renale, sono studiati attualmente in studi di fase III per un loro eventuale utilizzo come terapia di seconda linea.

- Inibitori di EGFR: Sono stati studiati 5 differenti farmaci appartenenti a questa classe: Erlotinib, Gefitinib, Cetuximab, Lapatinib, e Vandetanib. L'Erlotinib ha mostrato dei risultati in studi di fase III con una media di sopravvivenza di 13 mesi, e attualmente studi di fase III stanno valutando il suo potenziale utilizzo in combinazione con Sorafenib. Gli altri farmaci menzionati invece non hanno mostrato alcuna efficacia; sono comunque ancora in corso studi a riguardo, nonostante si tratti di sperimentazioni ancora in fase molto precoce.
- Sunitinib: Attualmente questo farmaco non è raccomandato nell'HCC. E' un inibitore multi-kinasico orale, per il trattamento del carcinoma a cellule renali, tumori stromali gastro-intestinali, e tumori neuroendocrini del pancreas. Alcuni studi di fase II hanno mostrato una potenziale efficacia, ma non scevra da eventi avversi e decessi correlati al trattamento.
- Brivanib alaninato: E' un inibitore tirosin-chinasico di VEGFR e FGFR, che è stato valutato in studi di fase II, sia in prima che in seconda linea, in pazienti con HCC avanzato. I dati degli studi non sono risultati significativi.
- Bevacizumab: E' un anticorpo monoclonale umanizzato, ricombinante, diretto contro il VEGF. E' stato ampiamente approvato nel trattamento dei tumori colon-rettali, tumori polmonari non a piccole cellule, e carcinoma della mammella. E' stato valutato il suo utilizzo come singolo agente farmacologico, oppure in combinazione con Erlotinib, o con la chemioterapia. Ma nessuno studio di fase III è attualmente in corso.
- Linifanib, è un inibitore tirosin-kinasico orale il cui target è il VEGF e il PDGF. Ramucirumab, è invece un anticorpo monoclonale contro il VEGFR2. Entrambi questi farmaci sono attualmente valutati in studi di fase III (con indicazione di prima linea e seconda linea rispettivamente). Altri nuovi farmaci anti-angiogenetici sono in corso di studio, come anche molecole quali inibitori di c-Met, inibitori di MEK, di TGF-beta, e JAK2.

4. CRITERI DI RISPOSTA RADIOLOGICA

Il principale end-point per quanto riguarda la ricerca in ambito oncologico è sicuramente rappresentato dalla overall survival (OS). Nondimeno, la risposta tumorale ai trattamenti e il tempo di progressione della patologia sono considerati decisivi per la valutazione dell'efficacia delle differenti strategie terapeutiche.

In ambito oncologico, la risposta tumorale fu inizialmente misurata utilizzando i criteri stabiliti dalla WHO (World Health Organization), e successivamente attraverso i criteri RECIST

(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), nel 2000. Nel 1981 la WHO pubblicò per prima gli omonimi criteri di risposta tumorale, principalmente per il loro utilizzo nell'ambito di trials clinici. I criteri WHO introdussero per primi l'idea di una valutazione del peso tumorale (burden tumor) sommando i risultati ottenuti dalle misurazioni delle lesioni bidimensionali, e analizzando in tal modo la risposta alla terapia, confrontando i risultati della valutazione basale con quelli post-trattamento. Tali criteri furono designati primariamente alla valutazione dell'efficacia di agenti citotossici, e non permettono pertanto di misurare l'attività tumorale, oltre alla riduzione della massa stessa. La pubblicazione originale RECIST ha anch'essa confermato il limite di questi criteri, basati esclusivamente su di una valutazione di tipo dimensionale della neoplasia, in termini di riduzione di volume; possono risultare pertanto del tutto fuorvianti se applicati ad altri farmaci, come nel caso dei farmaci biologici, o ad altri interventi terapeutici, si pensi ad esempio alle terapie loco-regionali.

Attualmente le linee guida EASL e AASLD hanno adottato una versione modificata dei criteri WHO, nei quali la valutazione della risposta al trattamento è valutata prendendo in considerazione non solo la riduzione dimensionale della massa neoplastica, ma anche l'induzione di un'area di necrosi tumorale, dovuta al farmaco o alla terapia utilizzata. I risultati a noi pervenuti da numerosi studi clinici inerenti all'HCC, hanno dimostrato come i criteri RECIST tradizionali non rispecchino affatto la necrosi tumorale indotta dalle terapie loco-regionali e dai nuovi farmaci a bersaglio molecolare.

La risposta tumorale in genere viene valutata mediante TC o RM e la vitalità tumorale (tumor viability) dovrebbe essere definita come la captazione di contrasto in fase arteriosa o valutata negli studi di imaging dinamici.

Una modifica dei criteri RECIST è stata proposta da un panel di esperti inizialmente, e poi tale necessità si è estesa. La proposta si basava sull'osservazione che il diametro delle lesioni target con presenza di vitalità tumorale potesse guidare tutte le misurazioni. In aggiunta alcune modifiche ai criteri originali riguardano l'assessment dell'invasione vascolare, linfonodale, l'ascite, effusioni pleuriche, e lesioni di nuova insorgenza. Gli esperti ad oggi raccomandano l'utilizzo dei nuovi criteri mRECIST e di valutare come tali criteri risultino migliori rispetto ai precedenti, e come essi siano correlati alla predizione della sopravvivenza dei pazienti.

Allo stesso modo anche i criteri EASL, proposti dall'European Association for the Study of the Liver, si pongono l'obiettivo di valutare la risposta al trattamento non tenendo conto esclusivamente della riduzione della dimensione macroscopica dell'area tumorale, bensì valutando l'eventuale componente necrotica dovuta al trattamento.

La letteratura attuale e gli studi in corso infatti sono mirati prevalentemente all'approfondimento di queste metodologie valutative, anche al fine di riscontrare quale tra i

due recenti sistemi di valutazione di risposta sia maggiormente in accordo con i tassi di sopravvivenza globale.

4.1 Criteri WHO e RECIST

Per la valutazione delle terapie antineoplastiche, la registrazione corretta delle variazioni dimensionali del tumore primitivo, e delle eventuali lesioni secondarie, risulta di fondamentale importanza. Nel 2000 furono pubblicati a tale scopo i criteri RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors), andando a sostituire i criteri WHO, e vennero utilizzati per valutare la risposta clinica dei tumori solidi negli studi clinici. Tuttavia negli anni alcune limitazioni di tali criteri hanno progressivamente spinto alla ricerca di modifiche che permettessero di migliorare i criteri stessi, suggerendo una revisione dei RECIST. Nel 2009 fu pubblicata sull'European Journal of Cancer la revisione di tali criteri, definiti pertanto RECIST 1.1, che ha mostrato alcune variazioni sostanziali.

I criteri WHO sono stati i primi ad introdurre la necessità di stimare la massa tumorale valutando la somma delle misurazioni bidimensionali della massa neoplastica, e hanno permesso in tal modo di calcolare i cambiamenti subiti dalle lesioni confrontando i risultati delle valutazioni basali rispetto a quelle post-trattamento.

Negli anni successivi, compagnie farmaceutiche e gruppi di studio hanno utilizzato i criteri WHO, spesso modificandoli, per conformarli maggiormente alle nuove tecnologie. Questo tipo di approccio ha condotto ad una grande confusione circa l'interpretazione dei dati ottenuti, infatti sono state registrate differenti conclusioni riguardo l'efficacia dei medesimi regimi terapeutici. In risposta a tali problematiche nel 1990 sono stati pertanto messi a punto nuovi criteri, noti come RECIST, proprio per cercare di standardizzare quanto più possibile tali criteri valutativi.

I criteri RECIST hanno introdotto alcuni concetti chiave, definendo la minima grandezza delle lesioni misurabili, istruzioni precise sulla quantità di lesioni da seguire nel tempo (aggiornato a 10), e l'utilizzo di una misurazione di tipo unidimensionale (si misura il diametro maggiore della lesione tumorale e si somma a quello di eventuali altre lesioni). Il vantaggio di una valutazione unidimensionale (rispetto a quella bidimensionale adottata dai criteri WHO), risultava molto utile negli studi di fase II relativi ai tumori solidi (Tabella 7).

CARATTERISTICA	WHO	RECIST
Misurabilità delle lesioni pre-terapia	<ol style="list-style-type: none"> Misurabile, bidimensionale (prodotto dei due DLM perpendicolari) o unidimensionale (misurazione lineare della lesione) Non misurabile/valutabile (per es., linfangite neoplastica polmonare) 	<ol style="list-style-type: none"> Misurabile, unidimensionale (solo DLM, dimensioni ≥ 20 mm con tecniche convenzionali o ≥ 10 mm con TC spirale) Non misurabile: tutte le altre lesioni, comprese quelle piccole. Il termine valutabile non è raccomandato
Risposta oggettiva	<ol style="list-style-type: none"> Malattia misurabile (variazioni nella somma del prodotto dei due DLM, cioè dell'area del tumore, senza limitazioni di un numero massimo di lesioni) <ul style="list-style-type: none"> RC: Scomparsa di ogni segno e sintomo di malattia per ≥ 4 settimane RP: Regressione $\geq 50\%$ in tutte le lesioni misurate per ≥ 4 settimane PD: Aumento $\geq 25\%$ in una o più lesioni o comparsa di nuove lesioni NC: Né RP, né PD Malattia non misurabile <ul style="list-style-type: none"> RC: Scomparsa di ogni segno e sintomo di malattia per ≥ 4 settimane RP: Regressione stimata $\geq 50\%$ delle dimensioni del tumore per ≥ 4 settimane PD: Aumento stimato $\geq 25\%$ delle lesioni esistenti o comparsa di nuove lesioni NC: Né RP, né PD 	<ol style="list-style-type: none"> Lesioni 'target' [variazioni nella somma dei DLM, per un massimo di 5 per organo e fino a 10 in totale (più di un organo)] <ul style="list-style-type: none"> RC: Scomparsa di tutte le lesioni target per ≥ 4 settimane RP: Regressione $\geq 30\%$ rispetto alla condizione di base per ≥ 4 settimane PD: Aumento $\geq 20\%$ rispetto alla somma più piccola dei DLM osservata durante il trattamento o comparsa di nuove lesioni SD: Né RP, né PD Lesioni "non target" <ul style="list-style-type: none"> RC: Scomparsa di tutte le lesioni non target e normalizzazione dei marcatori tumorali PD: Progressione inequivocabile delle lesioni non target esistenti e/o comparsa di nuove lesioni Non-PD: Persistenza di una o più lesioni non target e/o marcatori tumorali al di sopra della norma
Risposta globale	<ol style="list-style-type: none"> La migliore risposta registrata nella malattia misurabile NC in lesioni non misurabili ridurrà una RC in lesioni misurabili ad una RP globale NC in lesioni non misurabili non ridurrà una RP in lesioni misurabili 	<ol style="list-style-type: none"> La migliore risposta registrata nella malattia misurabile dall'inizio del trattamento alla progressione o ricaduta della malattia Non-PD in lesioni non target ridurrà una RC in lesioni target ad una RP globale Non-PD in lesioni non target non ridurrà una RP in lesioni target

Tabella 7: Criteri di risposta WHO e RECIST

Nonostante l'approvazione dei criteri RECIST e il loro utilizzo in ampi studi clinici, si sono presentate alcune problematiche. Una tra queste problematiche consisteva nell'applicazione dei criteri negli studi di fase III, (nei quali il principale end-point è rappresentato dalla

progressione di malattia), in particolare perché non tutti i pazienti presentavano lesioni misurabili. Altre domande non risolte riguardavano l'utilizzo di nuove metodiche di imaging, come la FDG-PET o la RMN, o la valutazione dello stato linfonodale. In ultimo, e non per questo meno rilevante, emergeva la difficoltà nell'utilizzare questi criteri, in quei trials nei quali erano sperimentati farmaci non-citotossici.

Pertanto, vista la necessità di ulteriori approfondimenti, il RECIST Working Group (costituito da clinici, esperti nello sviluppo di nuovi farmaci, organizzazioni di ricerca, insieme a specialisti nello studio delle immagini e statistici), ha valutato l'evidenza della necessità di rivisitare questi criteri.

Un aspetto critico del processo di revisione è stato quello di creare un database che documentasse le misurazioni relative ai tumori solidi, in maniera prospettica. Questo database comprendeva più di 65.000 pazienti, con un totale di più di 18.000 lesioni target, ed è stato pertanto utilizzato al fine di valutare l'impatto di alcune variabili sugli outcomes e sulla progression-free survival (numero di lesioni target richieste, la necessità di una conferma di risposta, il ruolo della misurazione dei linfonodi, etc). Questo portò quindi allo sviluppo della versione RECIST 1.1, pubblicata nel 2009.

I principali cambiamenti apportati dalla versione RECIST 1.1 furono:

- Riduzione del numero di lesioni da valutare per la risposta (da un massimo di 10, a 5; da 5 ad un massimo di 2 per organo).
- Nuove linee guida per la misurazione dei linfonodi: (misurazione del diametro minore, e definizione di linfonodi patologici se >10 mm. La risposta completa nei linfonodi definita se di diametro <10 mm).
- Migliore valutazione delle lesioni ossee e cistiche.
- Ridefinizione del concetto di progressione di malattia, valutabile non solo in caso di un aumento del 20% della dimensione della lesione, ma anche da un aumento assoluto di almeno 5 mm.
- Chiarimenti sulla risposta nelle lesioni non-target.
- Nuovo orientamento su tecniche di imaging più recenti, compreso l'uso della PET a supporto TC, sia per la progressione di malattia, che per la risposta completa.

Nonostante le modifiche attuate nei criteri RECIST 1.1., va sottolineato come entrambe le metodologie (WHO e RECIST con le sue versioni 1.0 e 1.1) abbiano un limite intrinseco dovuto al fatto che questi criteri sono stati designati esclusivamente per valutare la risposta relativa a farmaci con azione citotossica. Il problema pertanto sorge dal momento in cui attualmente il largo sviluppo di nuovi farmaci, quali i farmaci biologici a bersaglio molecolare, o terapie loco-regionali come la TACE, ha reso necessario un differente metodo di valutazione. Sia nel caso della target therapy che della TACE infatti, il beneficio clinico non

può più essere valutato in base alla riduzione dimensionale (shrinkage) del nodulo tumorale, bensì può essere correlata con la necrosi del tumore vitale.

In particolare la TACE (chemioembolizzazione trans-arteriosa), induce necrosi tumorale, con o senza riduzione della massa neoplastica. Alla luce di queste considerazioni è chiaro come in pazienti con HCC in particolare sottoposti a TACE, ma non solo, i criteri WHO e i RECIST siano considerabili sub ottimali, poiché non prendono in considerazione la riduzione del carico tumorale attivo, né il riconoscimento delle aree 'non-enhanced' negli studi di imaging dinamico.

Per queste motivazioni recentemente l'European Association for the Study of the Liver (EASL), e l'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) hanno proposto nuovi metodi valutativi di risposta: i criteri EASL ed mRECIST, rispettivamente.

Ad ogni modo, è necessario che sia i criteri EASL sia gli mRECIST vengano validati, studiando in maniera più approfondita la loro correlazione con la sopravvivenza nei pazienti con HCC.

A tal proposito negli ultimi anni numerosi studi si sono proposti l'obiettivo di stimare la correlazione esistente tra le diverse metodologie sopra citate, con la sopravvivenza (OS, overall survival) e con il tempo di progressione di malattia (TTP, time to progression).

4.2 EASL ed mRECIST

La differenza principale tra i criteri classici ed i nuovi criteri mRECIST (77) ed EASL, consiste nel fatto che questi ultimi sono basati sull'enhancement, e non esclusivamente sulle dimensioni delle lesioni tumorali.

Per quanto riguarda i criteri EASL e gli mRECIST, ci sono delle differenze tra le due metodologie, ad esempio notiamo come gli mRECIST siano criteri unidimensionali, mentre gli EASL bidimensionali (Tabella 8).

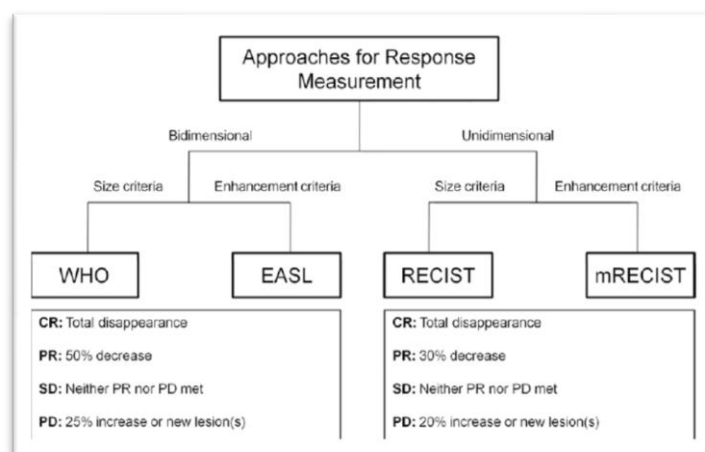


Tabella 8: I differenti approcci per la misurazione della risposta (bidimensionali versus unidimensionali)

Altre differenze tra le tue metodiche possono essere riassunte nei punti seguenti (Tabella 9). La risposta completa secondo i criteri mRECIST è definita dalla scomparsa di ogni enhancement arterioso in tutte le lesioni target. La stessa cosa indicano i criteri EASL. Per quanto riguarda la risposta parziale (PR), i criteri mRECIST prevedono una riduzione di almeno il 30% nella somma dei diametri delle lesioni target vitali (che presentano quindi il potenziamento in fase arteriosa), prendendo come termine di raffronto la somma dei diametri lesionali basali. La PR valutata invece secondo i criteri EASL, richiede che vi sia una riduzione di almeno il 50% nella somma dei diametri delle lesioni target vitali. In entrambe le metodiche di valutazione, la patologia stabile (SD) è rappresentata da tutti quei casi nei quali non vi sia né risposta parziale, né progressione di malattia. Altra differenza si riscontra quando si deve stabilire la progressione di malattia (PD). Secondo i criteri mRECIST si parla di PD quando vi è un aumento di almeno il 20% nella somma dei diametri delle lesioni target vitali, prendendo come riferimento il valore più basso risultante dalla somma delle lesioni target valutato prima dell'inizio del trattamento. Secondo i criteri EASL invece si definisce progressione di patologia un aumento di almeno il 25% della somma dei diametri delle lesioni vitali target (sempre prendendo come riferimento il valore più basso risultante dalla somma dei diametri, valutata prima del trattamento).

mRECIST criteria	EASL criteria
CR: disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions	CR: disappearance of any viable lesions (enhancing lesion on arterial phase of T1 post-contrast sequence on dynamic abdominal magnetic resonance imaging study)
PR: At least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions	PR: At least a 50% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD: Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease	SD: Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease
PD: An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started	PD: An increase of at least 25% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target

Tabella 9: Confronto tra criteri mRECIST ed EASL

Abbreviazioni: (CR: risposta completa; PR: risposta parziale, SD: malattia stabile; PD: progressione di malattia)

5. RAZIONALE DELLO STUDIO

I criteri attualmente adottati nella valutazione della risposta radiologica nei pazienti affetti da HCC, trattati con procedure di tipo loco-regionale sono due: EASL (European Association for the Study of the Liver) ed mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), avendo dimostrato i criteri WHO e RECIST una inadeguatezza intrinseca.

E' noto che solo il 20% o meno dei nuovi casi di pazienti affetti da HCC possono essere candidabili a terapie curative al momento della diagnosi. In pazienti non eleggibili a trapianto o a resezione chirurgica, per estensione o condizioni cliniche, i trattamenti di tipo loco-regionale attualmente rappresentano lo standard terapeutico.

Le terapie loco-regionali rappresentano il trattamento standard nello stadio intermedio del Carcinoma Epatocellulare, come riportato dalle linee guida internazionali (78). Il risultato di questi trattamenti è la necrosi delle cellule tumorali (79), secondo diversi meccanismi: alterando la temperatura (come nel caso dell'ablazione a radiofrequenze e la crioablazione), oppure infondendo per via intra-arteriosa mediante catetere, particelle embolizzanti più o meno precaricate di chemioterapici (come nel caso della chemioembolizzazione). L'efficacia di questi trattamenti viene valutata in termini di progressione libera da malattia e sopravvivenza dei pazienti, nonostante ciò la risposta radiologica può essere ampiamente utilizzata in qualità di surrogato della sopravvivenza nei trials di fase III (80).

Come accennato, i criteri di risposta convenzionali (WHO e RECIST), hanno mostrato una scarsa correlazione con la sopravvivenza nei pazienti con HCC, perché sono stati formulati per valutare modifiche dimensionali delle lesioni e non l'attività tumorale (77). In seguito, nel 2001 si iniziò a valutare la possibilità di modificare questo tipo di approccio, con l'obiettivo di includere il concetto di "tumor viability" o "vitalità tumorale", e definire in relazione a tale parametro l'efficacia del trattamento. Per tale ragione i criteri EASL e i RECIST modificati (mRECIST), sono stati utilizzati nella valutazione della risposta nei pazienti con HCC, sottoposti a procedure loco-regionali. Le differenze tra i criteri EASL e gli mRECIST sono rappresentate dal numero delle lesioni target (tutte le lesioni sono considerate negli EASL, mentre negli mRECIST al massimo 2 lesioni) e dalla metodologia di calcolo delle dimensioni tumorali (bidimensionale negli EASL e unidimensionale negli mRECIST), come visibile nella Tabella 9.

mRECIST criteria	EASL criteria
CR: disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions	CR: disappearance of any viable lesions (enhancing lesion on arterial phase of T1 post-contrast sequence on dynamic abdominal magnetic resonance imaging study)
PR: At least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions	PR: At least a 50% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD: Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease	SD: Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease
PD: An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started	PD: An increase of at least 25% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target

Tabella 9: Comparazione tra criteri mRECIST ed EASL

Abbreviazioni: (CR: risposta completa; PR: risposta parziale, SD: malattia stabile; PD: progressione di malattia)

Quesito clinicamente interessante è quale sia la migliore classe di criteri nel fornirci informazioni prognostiche a seguito del trattamento, e come questi criteri correlino con la sopravvivenza dei pazienti. Inoltre, considerando che sia i farmaci biologici (vedi Sorafenib), che le tecniche loco-regionali inducono necrosi tumorale con un pattern di tipo dinamico, non è chiaro quale dovrebbe essere la tempistica ottimale per effettuare una valutazione radiologica, in modo da poter meglio discriminare i pazienti che mostrano una precoce efficacia terapeutica, rispetto a quelli che mostrano fallimento terapeutico. Il lavoro da noi svolto consiste in una valutazione retrospettiva basata su alcune reviews presenti in letteratura che mettono in atto un confronto tra i criteri EASL ed i criteri mRECIST, valutando la loro predittività di risposta e la loro correlazione con la sopravvivenza dei pazienti.

6. OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo di questo studio è quello di condurre una revisione sistematica di lavori pubblicati su riviste scientifiche che abbiano confrontato i nuovi criteri di risposta tumorale, mRECIST ed EASL, nella valutazione della risposta ai trattamenti in pazienti affetti da HCC.

Nello specifico il fine principale è appurare la loro validità nell'ambito della valutazione della risposta radiologica nei pazienti con HCC sottoposti a terapie loco-regionali, e indagare come questi criteri correlino con la sopravvivenza dei pazienti. Obiettivo secondario di questa analisi è la definizione di quale metodo possa risultare migliore nella valutazione delle

immagini post-trattamento. Sostanzialmente lo scopo è comprendere se uno dei due criteri attualmente in uso correli meglio con la prognosi di pazienti sottoposti a terapie locali, in modo da definire in questo setting di trattamento la metodologia di valutazione ottimale.

7. MATERIALI E METODI

7.1 Selezione degli studi

Il nostro lavoro è stato condotto secondo lo standard di riferimento per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi di trial controllati randomizzati, il PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) Statement (81). La ricerca estesa della letteratura scientifica è stata svolta per mezzo di databases elettronici quali EMBASE, MEDLINE, COCHRANE LIBRARY. Inoltre sono stati valutati abstracts di lavori presentati durante congressi internazionali (ASCO, AASLD, EASL), presentazioni orali e dati non ancora pubblicati relativi a studi in corso. Abbiamo preso in considerazione lavori presentati a partire dal Febbraio 2010, sino al mese di Giugno del 2014.

I criteri di inclusione per la selezione degli studi sono stati i seguenti:

- Esecuzione di procedure loco-regionali: Embolizzazione trans-arteriosa (TAE), Chemoembolizzazione trans-arteriosa (TACE) e Crioablazione.
- Valutazione della risposta a suddetti trattamenti loco-regionali secondo i criteri EASL ed mRECIST.
- Disponibilità dei dati relativi alla sopravvivenza
- Indice di concordanza per mRECIST e EASL valutato mediante il coefficiente k o disponibilità dei dati necessari a calcolarlo.

Analizzando l'intero testo dei lavori selezionati, abbiamo identificato quelli validi per qualità ed eleggibilità ed estraendo i seguenti dati di interesse: nomi degli autori, anno di pubblicazione, numero di pazienti arruolati, tipologia di trattamento loco-regionale effettuato, l'Hazard Ratio (HR) riportata per l'Overall survival (OS) secondo i criteri mRECIST ed EASL, e l'indice di concordanza (coefficiente k) in ciascuno studio. Il dato della progression free survival (PFS), a differenza della OS, non è stato analizzato in quanto non sempre riportato negli studi.

7.2 Analisi statistica

Per quanto riguarda l'analisi statistica, tutti i dati sono stati analizzati utilizzando il software Review Manager (versione 5).

La concordanza inter-metodo tra gli strumenti di categorizzazione simili appartenenti ai due criteri è stata valutata mediante il coefficiente k . La forza di tale concordanza, espressa dai

valori del coefficiente k, è stata interpretata come segue: $K < 0.21$, scarsa; k compreso tra 0.21-0.40, lieve; k compreso tra 0.41-0.60, moderata; k compreso tra 0.61-0.80, buona; $k > 0.80$, eccellente (82).

Nella stesura della meta-analisi, l'Hazard ratio (HR) relativa alla sopravvivenza globale è stata calcolata confrontando i pazienti rispondenti alla terapia (sia nel caso di una risposta completa, che nel caso di risposta parziale), ed i non rispondenti.

Il metodo utilizzato è stato quello ad effetti random tenendo conto della eterogeneità degli studi considerati. Al fine di valutare la possibilità di publication bias, per entrambi i criteri è stato utilizzato il funnel plot.

8. RISULTATI

Dei 18 studi selezionati dalla ricerca, 7 articoli sono stati considerati eleggibili per la nostra analisi, per un totale di 1357 pazienti (Figura 10). Tutti i suddetti trials, disponibili in modalità full-text, sono stati condotti in modo retrospettivo. Il periodo considerato per la selezione degli studi è stato Marzo 2000-Giugno 2014. La diagnosi di HCC è stata eseguita mediante biopsia epatica o indagini radiologiche, come da linee guida internazionali.

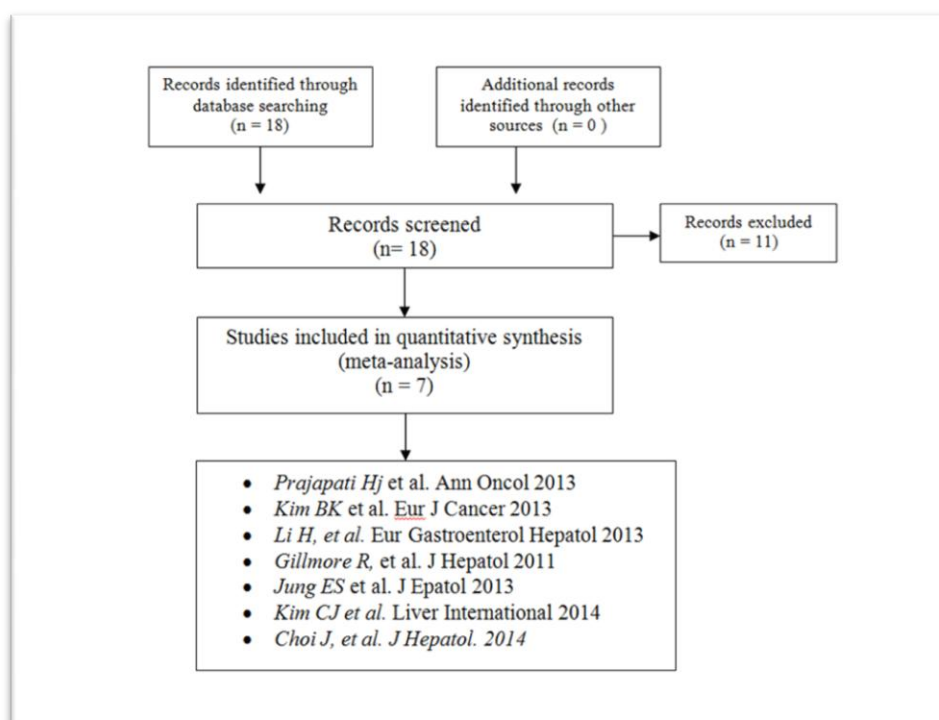


Figura 10: Diagramma di flusso per la selezione degli studi

Abbiamo escluso dall'analisi 11 degli studi originariamente selezionati (Tabella 10). Nello studio di Boatta (83) sono riportati i dati di sopravvivenza e risposta in uno specifico

momento di osservazione ma non il dato della sopravvivenza cumulativa. Un altro studio ha valutato il valore prognostico del numero di lesioni target considerate piuttosto che il tipo di risposta (84). Cinque lavori presentano come criteri i RECIST 1.0, i RECIST 1.1 o i RECIST volumetrici (85-89). Tre ulteriori studi hanno confrontato i quattro criteri (EASL, mRECIST, RECIST e WHO), non consentendo di estrapolare i parametri a noi necessari (90-92). Infine un altro studio (93) ha valutato la correlazione tra risposta radiologica e risposta patologica dopo intervento chirurgico.

Kim BK, et al . Clin Cancer Res. 2013
Boatta E, et al Indian J Radiol Imaging. 2013
Shuster A, et al J Vasc Interv Radiol. 2013
Price TR, et al Cancer. 2012
Riaz A, et al JAMA. 2010
Lin M, et al J Vasc Interv Radiol. 2012
Yozo Saro, et al Upsala Journal of Medical Sciences. 2013
Lee IJ, et al Gastrointestinal Cancers Symposium J Clin Oncol 2013
Shim JH, et al Radiology. 2012
Meza-Junco J, et al Cancer Treat Rev. 2012
Duke E, et al J Vasc Interv Radiol. 2010

Tabella 10: Studi esclusi dall'analisi

Le caratteristiche di base dei pazienti compresi nello studio sono risultate omogenee (Tabella 11). I criteri di esclusione dei pazienti sono stati:

- Dimensioni delle lesioni target inadeguate (pattern infiltrativo o lesioni <1 cm),
- Presenza di un altro tumore primitivo in un altro organo,
- Presenza di lesioni extra-epatiche,
- Presenza di patologie metaboliche e funzionali non controllate.

In due studi i pazienti arruolati comprendevano solo quelli in classe funzionale Child-Pugh A (85,95). Tutti gli altri comprendevano una minoranza di pazienti in classe CP-B ed in uno studio anche alcuni pazienti in classe CP-C (95).

La maggior parte dei pazienti arruolati negli studi è stata sottoposta a TACE come trattamento iniziale. Tale procedura veniva ripetuta dopo circa 4-8 settimane dal primo ciclo "on demand".

	AGE	SEX	COG PS	CHILD-PUGH	BCLC STAGE	TUMOR NUMBER	TREATMENT
Gillmore	67	M: 72	0: 43	A: 69	A: 6	1: 30	TAE: 57
		F: 11	1: 25	B: 13	B: 38	≥ 2: 53	TACE: 26
			2: 11	nr: 1	C: 36		
Jung ES	59.6	M: 85	0: 24	A: 77	A: 37	1: 46	TACE: 114
		F: 16	1: 66	B: 21	B: 38	≥ 2: 40	
			2: 8	nr: 1	C: 23		
Kim BK	60	M: 290	0: 190	All Child A	NR	1: 39	TACE: 292
		F: 42	1: 102			≥ 2: 253	
Prajapati HJ	61.7	M: 95	0: 49	A: 71	A: 14	1: 58	DEB TACE: 120
		F: 25	1: 56	B: 41	B: 20	≥ 2: 62	
			2: 15	C: 8	C: 76		
					End: 10		
Li H	60.5	M: 51	0: 44	A: 40	A: 4	NR	Cryoablation: 64
		F: 13	1: 8	B: 24	B: 30		
			2: 12		C: 30		
Kim CJ	62.9	M: 283	0: 332	A: 249	A: 152	1: 176	TACE: 368
		F: 85	1: 29	B: 118	B: 82	≥ 2: 192	
			2: 7	C: 0	C: 134		
Choi J	62	M: 290	NR	All Child A	All BCLC B	2-3: 197	TACE: 332
		F: 42				≥ 4: 135	

Tabella 11: Caratteristiche dei pazienti

Abbreviazioni: NR, not reported

La procedura di cateterizzazione arteriosa selettiva in preparazione alla TACE è stata eseguita secondo le linee guida interne alle varie istituzioni ed in tutti i casi ha previsto l'accesso femorale. I chemioterapici utilizzati sono stati la doxorubicina (84, 95, 96) ed il cisplatino (94, 97). Nello studio di Prejapati è stata utilizzata la Drug-eluting beads (DEB) TACE. Solo uno degli studi considerati ha previsto come trattamento la crioablazione (98). La misurazione delle lesioni tumorali è stata effettuata in conformità dei criteri EASL ed mRECIST, e la valutazione della risposta è stata eseguita mediante TC spirale con mezzo di contrasto, o Risonanza Magnetica (RM) con gadolinio, a seconda dei differenti studi, dopo 4-8 settimane dal trattamento. In particolare (Tabella 12) nella maggior parte degli studi la tecnica preferenziale è stata la TC, in uno studio è stata utilizzata la RM (95) mentre in due studi (84, 97) le due tecniche di imaging sono state utilizzate alternativamente.

REFERENCE	EXAM	TIMING	RESPONSE CONSIDERED
Gillmore R, et al	84% CT, 16% MRI	Median 64 days (range 18-129)	Overall response
Li H, et al	CT	Median 40 days (range, 26–80)	Overall response
Prajapati HJ, et al	MRI	The median period between the DEB TACE therapies and post-treatment assessment MRI scans was 33.5 days (range 0–113). In 61.7% (n=74) of patients, MRI scans (to assess treatment response) were carried out after first DEB TACE with a median period of 33.50 days. In 33.3% (n=40) of patients, MRI scans were carried out after second DEB TACE with the median period of 35 days. In 5% (n=6) of patients, post-treatment response was assessed using MRI scan carried out after third DEB TACE (median of 27 days)	Overall response
Kim BK, et al	CT or MRI	Treatment responses were assessed 4 weeks after the initial TACE	Overall response
Jung ES, et al	CT was performed at baseline and 3–4 weeks after TACE, and was used for response assessment. When indicated, 15 (15.3%) patients underwent primovist-enhanced dynamic MRI to further clarify tumor viability.	We compared treatment responses between baseline imaging at diagnosis and follow-up imaging at early time point after 1–2 sessions of TACE	Overall response
Kim CJ, et al	CT	Imaging follow-up (and hence measurement of the target lesions) was performed at 1 month following each treatment; subsequent scans were performed at scheduled 2 to 3 month intervals as per standard of care. For this analysis, even if several tumours were targeted during the first or subsequent treatments with chemoembolization or RFA, only the primary target lesions were used to assess response and followed longitudinally, even if those were not the lesions most recently treated	Target response (overall not reported)
Choi J, et al	CT	1 month after the first TACE	Overall response

Tabella 12: Timing delle rivalutazioni strumentali e lesioni considerate

Negli studi considerati è stato calcolato come dato di outcome l'Overall survival, fatta eccezione per uno studio (85) in cui è stata valutata la risposta della lesione target.

8.1 Valutazione della risposta

Le categorie di risposta valutate con entrambi i sistemi sono state quelle standard: risposta completa (CR), risposta parziale (PR), malattia stabile (SD) e progressione di malattia (PD). Le risposte obiettive comprendono la risposta completa e la risposta parziale. Secondo criteri

mRECIST si intende per CR l'assenza di aree con enhancement contrastografico in fase arteriosa; la risposta parziale indica una riduzione maggiore o uguale al 30% dell'enhancement contrastografico in fase arteriosa; la PD esprime un aumento del 20% dell'enhancement contrastografico in fase arteriosa; la SD sottende il range di valori esclusi da RP e PD.

Differentemente i criteri EASL descrivono la PR come una riduzione del 50% della somma dei prodotti dei diametri delle lesioni target con enhancement. La PD è intesa come aumento del 25% della suddetta somma. La comparsa di una nuova lesione viene interpretata come progressione di malattia per entrambi i criteri.

Nelle tabelle 13 e 14 sono riportati i dati di risposta secondo i due metodi.

REFERENCES	N° PTS	CR	PR	SD	PD
Gillmore R, et al	83	17 (20%)	32 (38%)	12 (14%)	22 (27%)
Li H, et al	64	10 (15,6%)	27 (42,2%)	18 (38,1%)	9 (14,1%)
Prajapati HJ, et al	120	24 (20%)	23 (19,2%)	40 (33,3%)	33 (27,5%)
Kim BK, et al	292	113 (38,7%)	106 (36,3%)	62 (21,2%)	11 (3,8%)
Jung ES, et al	114	34 (34,7%)	34 (34,7%)	25 (25,5%)	5 (5,1%)
Kim CJ, et al	368	162 (44,0%)	80 (21,7%)	59 (16,0%)	67 (18,2%)
Choi J et al	332	64 (19,3%)	106 (31,9%)	132 (39,8%)	30 (9,0%)

Tabella 13: Risposte secondo criteri EASL

REFERENCES	N° PTS	CR	PR	SD	PD
Gillmore R, et al	83	17 (20%)	31 (37%)	13 (16%)	22 (27%)
Li H, et al	64	10 (15,6%)	28 (43,8%)	17 (26,6%)	9 (14,1%)
Prajapati HJ, et al	120	24 (20%)	39 (32,5%)	24 (20%)	33 (27,5%)
Kim BK, et al	292	117 (40,1%)	93 (31,8%)	73 (25%)	9 (3,1%)
Jung ES, et al	114	34 (34,7%)	28 (28,6)	31 (31,6%)	5 (5,1%)
Kim CJ, et al	368	162 (44,0%)	88 (23,9%)	51 (13,9%)	67 (18,2%)
Choi J et al	332	64 (19,3%)	112 (33,7%)	126 (38,0%)	30 (9,0%)

Tabella 14: Risposte secondo criteri mRECIST

Confrontando il numero di pazienti responders rispetto al totale di 1357 pazienti dei 7 studi, secondo i due differenti criteri abbiamo registrato 847 responders secondo criteri mRECIST (62.4%) e 832 responders secondo criteri EASL (61.3%).

L'analisi del coefficiente kappa, disponibile o calcolato nei 7 studi, ha mostrato una concordanza molto elevata (ovvero un k value >0.8) tra le risposte valutate in base ai criteri EASL e le risposte valutate in base ai criteri mRECIST (Tabella 15).

REFERENCES	N° PTS	TREATMENT	K VALUE
Gillmore R, et al	83	TAE/TACE	0,983*
Li H, et al	64	Cryoablation	0,91
Prajapati HJ, et al	120	DEB TACE	0,82
Kim BK, et al	292	TACE	0,863
Jung ES, et al	114	TACE	0,883
Kim CJ, et al	368	TACE	0,969*
Choi J, et al	332	TACE	0,957

Tabella 15: Concordanza Inter-metodo tra criteri EASL and mRECIST

Note: *calcolato utilizzando i dati riportati nell'articolo

Nello specifico, considerando la popolazione totale di 1357 pazienti, i due metodi sono risultati concordi nel definire il tipo di risposta in ben 1286 pazienti, ossia nel 94.77% delle osservazioni (Indice kappa 0.928, 95% intervallo di confidenza 0.912-0.944) (Tabella 16).

mRECIST response*						
Categoria		CR	PR	SD	PD	
EASL response*	CR	424	0	0	0	424
	PR	4	379	25	0	408
	SD	0	40	308	0	348
	PD	0	0	2	175	177
Tot		428	419	335	175	1357

Tabella 16: Concordanza tra risposte mRECIST ed EASL nei 7 studi

8.2 Sopravvivenza

Nonostante il limite dovuto ai pochi studi inclusi nell'analisi, i funnel plots per i due criteri, EASL (Figura 11) ed mRECIST (Figura 12), hanno mostrato un risultato simmetrico, indicando assenza di chiari bias negli studi stessi.

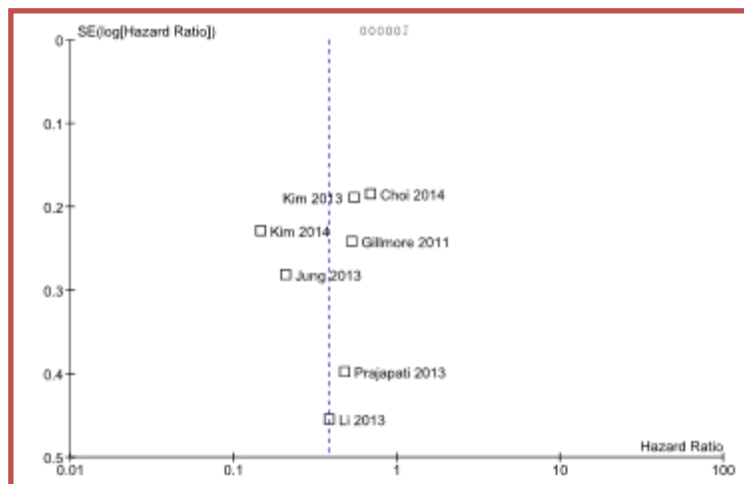


Figura 11: Funnel Plot criteri EASL

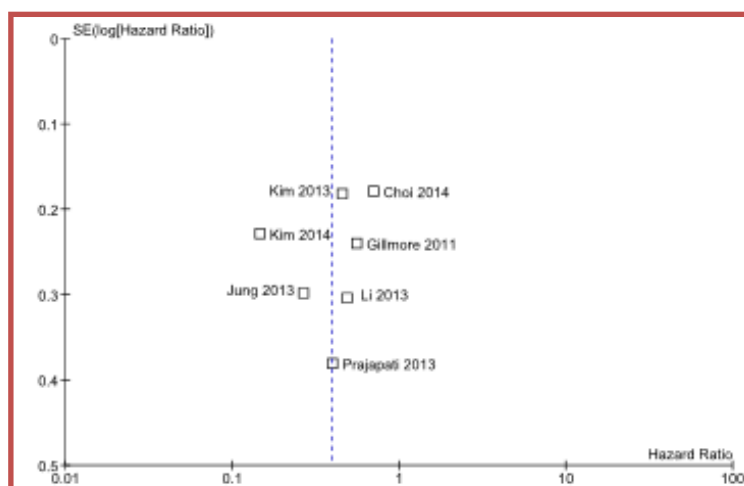
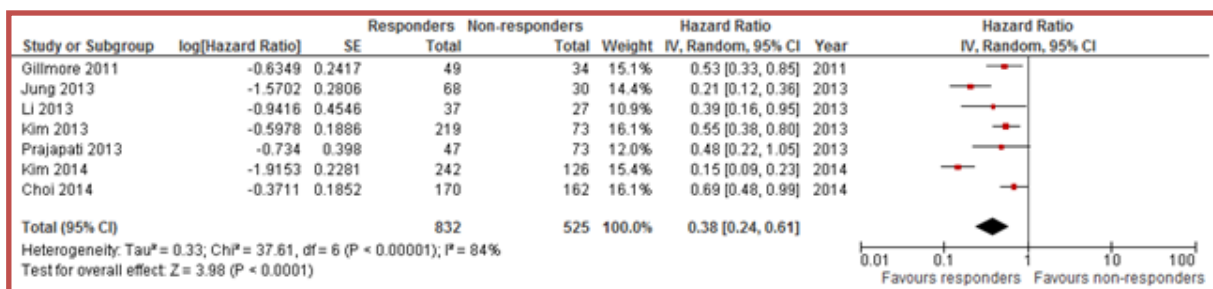
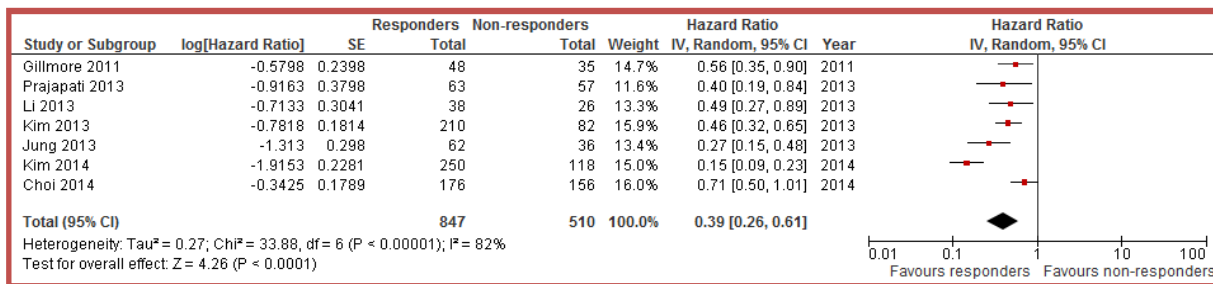


Figura 12: Funnel plot criteri RECIST

Per quanto riguarda i dati di outcome, solo l'Hazard ratio relativa all'Overall survival è stata disponibile per la nostra analisi, in quanto soltanto due dei 7 studi presi in considerazione fornivano informazioni circa la progression free survival (PFS).

L'Hazard ratio (HR) per l'overall survival (responders versus non responders), è stata di 0.39 secondo i criteri mRECIST (Figura 13, 95% intervallo di confidenza 0.24-0.61, $p < 0.0001$), e 0.38 secondo i criteri EASL (Figura 14, 95% intervallo di confidenza 0.24-0.61, $p < 0.0001$). In entrambi i casi si è dimostrata una eterogeneità statisticamente significativa.



**Figura 14: Hazard ratio (HR) per l'overall survival
(responders versus non responders), secondo i criteri EASL**

9. DISCUSSIONE

La sopravvivenza è da sempre considerata il fondamento sul quale si basa la valutazione dell'efficacia terapeutica di un trattamento all'interno di uno studio clinico nei tumori solidi. Tra i possibili outcome surrogati, possiamo considerare la risposta radiologica un valido surrogato della sopravvivenza stessa. I nuovi farmaci biologici a target molecolare e le procedure conservative loco-regionali, agiscono sulla vitalità tumorale ma non sempre sono in grado di modificare le dimensioni della massa neoplastica. Nella maggior parte dei casi modificano le caratteristiche strutturali e tissutali delle lesioni trattate. Per tale ragione numerosi studi sono stati condotti al fine di valutare l'accuratezza e la validità dei criteri di risposta adottati fino a qualche anno fa (WHO e RECIST) dimostrandone la non adeguatezza. In particolare, questo problema è molto rilevante nel caso dell'HCC, proprio perché i classici agenti citotossici sono stati sostituiti da farmaci anti-angiogenetici, quali il Sorafenib, e da trattamenti locali selettivi (embolizzazione/ablazione), che rappresentano ad oggi lo standard terapeutico nei pazienti affetti da HCC inoperabili. Proprio per superare queste limitazioni sono stati proposti i nuovi criteri di risposta EASL ed mRECIST. Infatti tutti gli studi che abbiamo preso in considerazione, e le reviews ad oggi disponibili, rivelano la superiorità di questi nuovi criteri rispetto ai precedenti. La vera innovazione dei nuovi criteri consiste nell'introduzione del concetto di "tumor viability", ovvero di vitalità tumorale, definita dal potenziamento dell'immagine con mezzo di contrasto in fase arteriosa. La nostra analisi

della letteratura è, verosimilmente, la prima analisi comprensiva che abbia lo scopo di valutare la correlazione tra sopravvivenza e criteri mRECIST ed EASL.

Questo studio basato sulla letteratura, ci ha mostrato come vi sia un'elevata concordanza tra i criteri mRECIST ed i criteri EASL per quanto riguarda la valutazione dei pazienti con HCC sottoposti a trattamenti loco-regionali. Sono stati esclusi dall'analisi i lavori che hanno utilizzato come parametro di valutazione i criteri WHO e RECIST in quanto già riconosciuti come inadeguati.

Entrambi i sistemi di valutazione, adoperati nello studio della risposta dell'epatocarcinoma, hanno mostrato quindi una forte correlazione con la sopravvivenza globale. Quello che risulta molto chiaro è che questi nuovi criteri sembrano avere un valore prognostico molto simile tra di loro (dimostrato dal coefficiente $k > 0.8$), mostrando una stretta correlazione tra il rate di risposta tumorale e la sopravvivenza globale dei pazienti. La nostra analisi ha anche evidenziato una eterogeneità statisticamente significativa tra i due criteri, dato probabilmente da attribuire alle differenze intrinseche degli studi selezionati, quali le differenti caratteristiche dei pazienti, il tipo di trattamento effettuato e il timing di rivalutazione radiologica. Tuttavia in tutti gli studi entrambi i criteri (EASL ed mRECIST) predicono in modo simile una differenza in termini di sopravvivenza tra i pazienti responders a terapia, ed i non responders, rispetto ai convenzionali criteri RECIST 1.1.

Non sembra emergere in letteratura una netta superiorità di un criterio rispetto all'altro, pertanto non è possibile ad oggi stabilire quale sia il migliore tra i due sistemi di valutazione, anche a causa della natura retrospettiva dei dati acquisiti. E' fondamentale considerare che il nostro lavoro presenta dei limiti, chiaramente correlati alla natura retrospettiva dell'analisi medesima.

Emerge la necessità di effettuare studi scientifici prospettici che possano ulteriormente convalidare l'utilizzo di tali criteri nei pazienti sottoposti a TACE e a terapia sistemica. Le due principali differenze tra i criteri EASL e gli mRECIST, consistono nel fatto che i primi sono basati su una misurazione delle lesioni target di tipo bidimensionale, a differenza dei secondi; inoltre i criteri EASL prevedono lo studio di tutte le lesioni target (se misurabili), mentre gli mRECIST prendono in considerazione soltanto fino a due lesioni target.

Per queste motivazioni, l'unico elemento che al momento potrebbe far propendere la scelta verso i criteri mRECIST, è dovuto al fatto che i suddetti risulterebbero più semplici da utilizzare in un setting di tipo clinico, perché richiedono una misurazione del target di tipo unidimensionale (quindi più agevolmente calcolabile). Questa considerazione è stata tra l'altro confermata dallo studio di Kim et al. (84), che evidenzia la maggiore utilità nella pratica clinica dei criteri mRECIST, che rappresenterebbero dunque il metodo più semplice per predire l'overall survival nei pazienti affetti da Epatocarcinoma, sottoposti a trattamenti locali come la chemioembolizzazione.

10. CONCLUSIONI

In questo lavoro di revisione, l'analisi dell'utilizzo dei criteri EASL ed mRECIST in pazienti affetti da HCC sottoposti a trattamenti locoregionali ha mostrato una elevata concordanza tra i due metodi nel definire la risposta. Entrambi i criteri mostrano una forte correlazione prognostica tra risposte obiettive e sopravvivenza globale. Inoltre, dato molto interessante, predicono in modo simile la differenza in termini di sopravvivenza tra i pazienti responders ed i non responders ai trattamenti, rispetto ai convenzionali criteri.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
2. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. *Cancer Incidence in five continents, Vol IX.* IARC Scientific Publications No. 160: Lyon, 2007.
3. Boffetta P, La Vecchia C. *Neoplasms.* In: *Oxford Textbook of Public Health.* Oxford University Press: New York, 2009.
4. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infection in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 75: 347-354.
5. Da Villa G, Romano L, Sepe A, et al. Impact of hepatitis B vaccination in a highly endemic area of South Italy and long-term duration of anti- HBs antibody in two cohorts of vaccinated individuals. *Vaccine* 2007; 25: 3133-3136.
6. Colombo M, Kuo G, Choo QL, et al. Prevalence of antibodies of hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989; 2: 1006-1008.
7. Cabibbo G, Maida M, Genco C, et al. Causes of and prevention strategies for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol.* 2012 Aug;39(4):374-83.
8. Donato MF, Arosio E, Del Ninno E, et al. High rates of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with high liver cell proliferative activity. *Hepatology* 2001;34:523-528.
9. Chang MH. Cancer prevention by vaccination against hepatitis B. *Recent Results. Cancer Res* 2009; 1821:85-94.
10. Chemin I, Zoulim F. Hepatitis B virus induced hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2009 Dec 1;286(1):52-59.
11. Llovet JM, Lok A. Hepatitis B virus genotype and mutants: risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Natl cancer Inst* 2008; 100: 1121-1123.

12. Peng Z, Zhang Y, Gu W. Integration of the hepatitis B virus x fragment in hepatocellular carcinoma and its effects on the expression of multiple molecules: a key to the cell cycle and apoptosis. *Int J oncol* 2005; 26: 67-73.
13. Lee, Rho. Transcriptional repression of the human p53 gene by hepatitis B viral X protein. *Oncogene*, 2000;19 :468-471.
14. Brechot C, Thiers V, Kremisdorf D, et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology* 2001;34:194–211.
15. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999;341:22–26.
16. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, et al. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA* 1990;264:2231-2235.
17. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003;37:60-64.
18. Koike K. Pathogenesis of HCV-associated HCC: Dual-pass carcinogenesis through activation of oxidative stress and intracellular signaling. *Hepato Res* 2007;37 (suppl 2): S115-120
19. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis* 2005;25:133-142.
20. Donato MF, Arosio E, Del Ninno E, et al. High rates of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with high liver cell proliferative activity. *Hepatology* 2001;34:523-528.
21. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:217-232.
22. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infection in men and women. *Am J Epidemiol* 2002;155:323-331.
23. IARC. Alcohol drinking. Monographs on the evaluation of cancerogenic risk to human. Volume 44, 1988.
24. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99-S112.
25. Hui JM, Kench JC, Chitturi S, et al. Long-term out-comes of cirrhosis in non-alcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:420-427.

26. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of non – alcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrosi to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134-140.
27. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, et al. Obesity and diabetes as risk factors for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* 2004;10:S69-73.
28. Pietrangelo A. Hereditary Hemochromatosis – A new look at an old disease. *N engl Med* 2004;350:2383-2397.
29. Pietrangelo A. Iron, oxidative stress, and liver fibrogenesis. *J Hepatol* 1998;28:8-13.
30. Dyaico MJ, Grant SG, Felts K, et al. Neonatal hepatitis induced by alpha 1-antitrypsin: A transgenic mouse model. *Science* 1988; 242:1409-1412.
31. International Agency for Research on Cancer (IARC). Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). Lyon: AIRC Press, 2000.
32. Mishra L, Banker T, Murray J, et al. Liver stem cells and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;49: 318-329.
33. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49:658-664.
34. Kojiro M. Histopathology of liver cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:39-62.
35. El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology* 2004;39:798-803.
36. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48.900 necropsies. *Cancer* 1954;7:462-503.
37. Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat genet* 2002;31:339-346.
38. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: New classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006; 43:515-524.
39. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1609-1619.
40. DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA. *Cancer. Principe & Practice of oncology.* 7th Ediction. Philadelphia (PA): ed Lippincott Williams & Wilkins.
41. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. For the EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001;35:421-430.

42. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. AASLD Practice Guideline. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
43. Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, et al. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. *Radiology* 2001;219:445-454.
44. Park JW, Kim JH, Kim SK, et al. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-Acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl med* 2008; 49(12):1912-1921.
45. Longchamp E, Patriarche C, Fabre M. Accuracy of cyrology vs microbiopsy for the diagnosis of well differentiated carcinoma and macroregenerative nodule. Definition of standardized criteria from a study of 100 cases. *Acta Cytol* 2000;44(4):515-523.
46. Yarbrow JW, Page DL, Fielding LP, et al. American Joint Committee on Cancer prognostic factors Consensus Conference. *Cancer* 1999;86:2436-2446.
47. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-928.
48. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
49. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of The Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28:751-755.
50. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999a;19:329-338.
51. Johnson PJ. Is there a role for systemic therapy in hepatocellular carcinoma, and if so, can we assess response? *ASCO Educational Book* 2002;310-315.
52. Margarit C, Escartín A, Castells L, et al. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:1242-1251.
53. Bismuth H, Chiche L, Adam R, et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann surg* 1993; 218:145-151.
54. Schwartz M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S268-S276.
55. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
56. Colombo M, Sangiovanni A. The European approach to hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002;49:12-16.

57. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
58. Head HW, Dodd GD 3rd. Thermal ablation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S167-S178.
59. Lencioni R, Crocetti L. Image-guided thermal ablation of hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66:200-207.
60. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6-25.
61. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 1997;8:117-136.
62. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002;49:7-11.
63. Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, et al. Transarterial Chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31(2):269-280.
64. Lau WY, Lai EC, Leung TW, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival. *Ann Surg* 2008;247(1):43-48.
65. Palmer DH, Hussain SA, Johnson PJ. Systemic therapies for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Invest Drug* 2004;13:1555-1568.
66. Gish RG, Porta C, Lazar L, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolasorexol or doxorubicin. *J Clin Oncol* 2007;25:3069-3075.
67. O'Reilly EM, Stuart KE, Sanz-Altamira PM, et al. A phase II study of irinotecan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001;91:101-105.
68. Halm U, Etzrodt G, Schiefke I, et al. A phase II study of pegylated liposomal doxorubicin for treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2000;11:113-114.
69. Greten TF, Korangy F, Manns MP, et al. Molecular therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Br J cancer* 2009;100:19-23.
70. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-4300.
71. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.

72. Liu L, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* 2006;66:11851-11858.
73. Llovet J, Di Bisceglie A, Jordi B, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698-711.
74. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinase involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099-7109.
75. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
76. Abou-Alfa G, Johnson P, Knox J, et al. Final results from phase II (PhII), randomized, double-blind, study of sorafenib plus doxorubicin (S+D) versus placebo plus doxorubicin (P+D) in patients with advanced hepatocellular carcinoma. [Abstract no.128] 2008 Gastrointestinal Cancer Symposium. 2008, January 25-27, Orlando, FL, USA.
77. Lencioni R, Llovet LM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*, 2010;30(1):52-60.
78. Ribero D, Curley SA, Imamura H, et al. Selection for resection of hepatocellular carcinoma and surgical strategy: indications for resection, evaluation of liver function, portal vein embolization, and resection. *Ann Surg Oncol*. 2008 Apr;15(4):986-992.
79. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001 Sep;35(3):421-430.
80. Gonzalez-Guindalini FD, Botelho MP, Harmath CB, et al. Assessment of liver tumor response to therapy: role of quantitative imaging. *Radiographics*. 2013 Oct;33(6):1781-1800.
81. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):264-9,W64.
82. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. 1991, London, England: Chapman & Hall.
83. Boatta E, Corona M, Cannavale A, et al. Endovascular treatment of hepatocellular carcinoma with drug eluting microparticles (DC-Beads): CT evaluation of response to the treatment. *Indian J Radiol Imaging*. 2013 Apr;23(2):126-133.
84. Kim BK, Kim KA, Park JY, et al. Prospective comparison of prognostic values of modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours with European Association for

- the Study of the Liver criteria in hepatocellular carcinoma following chemoembolisation. Eur J Cancer. 2013 Mar;49(4):826-34.
85. Shuster A, Huynh TJ, Rajan DK, et al. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria are superior to European Association for Study of the Liver (EASL) criteria at 1 month follow-up for predicting long-term survival in patients treated with transarterial chemoembolization before liver transplantation for hepatocellular cancer. J Vasc Interv Radiol. 2013 Jun;24(6):805-812.
86. Price TR, Perkins SM, Sandrasegaran K, et al. Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. Cancer. 2012;118(12):3191-3198.
87. Riaz A, Miller FH, Kulik LM, et al. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. JAMA. 2010;303(11):1062-1069.
88. Lin M, Pellerin O, Bhagat N, et al. Quantitative and volumetric European Association for the Study of the Liver and Response Evaluation Criteria in Solid Tumors measurements: feasibility of a semiautomated software method to assess tumor response after transcatheter arterial chemoembolization. J Vasc Interv Radiol. 2012;23(12):1629-1637.
89. Sato Y, Watanabe H, Sone M, et al; Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group-JIVROSG. Tumor response evaluation criteria for HCC (hepatocellular carcinoma) treated using TACE (transcatheter arterial chemoembolization): RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) version 1.1 and mRECIST (modified RECIST): JIVROSG-0602. Ups J Med Sci. 2013 Mar;118(1):16-22.
90. Shim JH, Lee HC, Kim SO, et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models. Radiology. 2012 Feb;262(2):708-18.
91. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Liu DM, et al. Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma; Which, when and how? Cancer Treat Rev. 2012 Feb;38(1):54-62.
92. Duke E, Deng J, Ibrahim SM, et al. Agreement between competing imaging measures of response of hepatocellular carcinoma to yttrium-90 radioembolization. J Vasc Interv Radiol. 2010 Apr;21(4):515-521.
93. Lee IJ. Correlating radiologic response criteria with pathologic tumor viability in HCC patients undergoing localized radiation followed by surgical resection. ASCO Meeting Abstracts, 2013. 31(4_suppl): p. 217.

94. Choi J, Shim JH, Shin YM, et al. Clinical significance of the best response during repeated transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2014 Jun;60(6):1212-1218.
95. Prajapati HJ, Spivey JR, Hanish SI, et al. mRECIST and EASL responses at early time point by contrast-enhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE). *Ann Oncol.* 2013 Apr;24(4):965-973.
96. Jung ES, Kim JH, Yoon EL, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Hepatol.* 2013 Jun;58(6):1181-1187.
97. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol.* 2011 Dec;55(6):1309-1316.
98. Li H, Guo Z, Si T, et al. EASL and mRECIST responses are independent predictors of survival in hepatocellular carcinoma patients treated with cryoablation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 May;25(5):620-7.