

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA**

Direttore: Ch.mo Prof. Roberto Vettor

**CLINICA MEDICA 5**

Direttore: Ch.mo Prof. Paolo Angeli

**TESI DI LAUREA**

**Insorgenza dell'epatocarcinoma nei pazienti con cirrosi epatica:  
impatto sull'evoluzione clinica della malattia**

Relatore: Ch.mo Prof. Paolo Angeli

Correlatore: Dott. Andrea Martini

Laureando: Enrico Libralesso

Anno accademico 2022/2023



# INDICE

## ***RIASSUNTO***

<b><i>1</i></b>	<b><i>INTRODUZIONE</i></b>	<b><i>5</i></b>
1.1	Cirrosi epatica.....	5
1.1.1	Epidemiologia .....	5
1.1.2	Eziologia e fattori di rischio .....	6
1.1.3	Fisiopatologia della cirrosi .....	15
1.1.4	Manifestazioni cliniche e complicanze della cirrosi.....	20
1.1.5	Diagnosi .....	28
1.1.6	Prognosi.....	31
1.2	Epatocarcinoma .....	33
1.2.1	Epidemiologia .....	33
1.2.2	Eziologia e fattori di rischio .....	34
1.2.3	Patogenesi molecolare.....	39
1.2.4	Sorveglianza e diagnosi.....	40
1.2.5	Stadiazione, prognosi e terapia.....	43
<b><i>2</i></b>	<b><i>EPATOCARCINOMA E COMPLICANZE DELLA CIRROSI EPATICA</i></b>	<b><i>50</i></b>
<b><i>3</i></b>	<b><i>SCOPO DELLO STUDIO</i></b>	<b><i>51</i></b>
<b><i>4</i></b>	<b><i>MATERIALI E METODI</i></b>	<b><i>52</i></b>
4.1	Disegno dello studio .....	52
4.2	Pazienti e follow-up.....	52
4.3	Variabili.....	54
4.4	Analisi statistica.....	56
<b><i>5</i></b>	<b><i>RISULTATI</i></b>	<b><i>57</i></b>
5.1	Studio delle caratteristiche della popolazione generale e dei pazienti con HCC... 57	

5.2	Analisi dell’impatto dell’HCC sullo sviluppo di complicanze e sulla sopravvivenza	65
5.2.1	Complicanze della cirrosi nel complesso.....	65
5.2.2	Scompenso ascitico.....	67
5.2.3	Ascite refrattaria .....	68
5.2.4	Peritonite batterica spontanea.....	70
5.2.5	Sindrome epato-renale.....	71
5.2.6	Encefalopatia epatica.....	72
5.2.7	Emorragie digestive legate all’ipertensione portale.....	73
5.2.8	Sopravvivenza .....	74
5.3	Analisi dell’impatto dell’HCC sullo sviluppo di complicanze e sulla sopravvivenza in funzione dello stadio di malattia .....	75
5.3.1	Analisi sulla popolazione di pazienti con Child-Pugh A .....	75
5.3.2	Analisi sulla popolazione di pazienti con Child-Pugh B .....	78
5.3.3	Analisi sulla popolazione di pazienti con Child-Pugh C .....	80
5.3.4	Analisi sulla popolazione di pazienti con pregresso scompenso .....	82
5.4	Ruolo dell’ALBI grade e del trattamento sullo sviluppo di complicanze e sulla sopravvivenza nei pazienti con HCC .....	84
5.4.1	Analisi delle complicanze.....	85
5.4.2	Analisi della sopravvivenza.....	88
<b>6</b>	<b><i>DISCUSSIONE</i></b> .....	<b>91</b>
6.1	Impatto dell’HCC sullo sviluppo di complicanze e sulla sopravvivenza .....	93
6.2	Impatto dell’HCC sullo sviluppo di complicanze e sulla sopravvivenza in funzione dello stadio di malattia.....	94
6.3	Ruolo dell’ALBI grade e del trattamento sullo sviluppo di complicanze e sulla sopravvivenza. ....	95
6.4	Limiti dello studio e prospettive future.....	96
<b>7</b>	<b><i>CONCLUSIONI</i></b> .....	<b>98</b>
<b>8</b>	<b><i>BIBLIOGRAFIA</i></b> .....	<b>99</b>
<b>9</b>	<b><i>RINGRAZIAMENTI</i></b> .....	<b>119</b>





## **RIASSUNTO**

**Presupposti dello studio:** i tumori del fegato sono la terza causa più comune di morte dovuta a neoplasia e occupano il sesto posto per incidenza. La cirrosi epatica è il principale fattore di rischio per lo sviluppo di epatocarcinoma (HCC), indipendentemente dall'eziologia: nell'80-90% dei casi l'HCC insorge su una sottostante cirrosi. Finora tale neoplasia non è mai stata considerata un marker di scompenso della malattia epatica; tuttavia, vista la sua crescente rilevanza in termini di incidenza e di mortalità in numerosi Paesi europei e in Nord America, appare fondamentale chiedersi se l'HCC abbia un impatto sullo sviluppo di complicanze della cirrosi epatica, la cui comparsa rappresenta un vero e proprio spartiacque prognostico per i pazienti affetti da cirrosi epatica.

**Scopo dello studio:** lo scopo del nostro studio è quello di indagare quale sia l'impatto dell'HCC sullo sviluppo delle complicanze della cirrosi epatica, in particolare sullo sviluppo di scompenso ascitico e ascite refrattaria, peritonite batterica spontanea (PBS), sindrome epato-renale (HRS), encefalopatia epatica ed emorragie digestive legate all'ipertensione portale.

**Materiali e metodi:** la popolazione in esame si compone di 876 pazienti con cirrosi epatica afferenti ad un singolo centro (Azienda Ospedale-Università di Padova), dei quali 258 affetti da HCC e 618 privi di HCC. Questi pazienti sono stati monitorati attraverso un follow-up semestrale per valutare la comparsa di complicanze della cirrosi fino alla data del decesso o del trapianto di fegato o, in assenza di uno di questi due eventi, fino al 31 dicembre 2022 o fino alla data dell'ultimo controllo ambulatoriale (in caso di interruzione del follow-up). La raccolta dei dati e delle informazioni cliniche è avvenuta in un periodo compreso tra gennaio 2000 e dicembre 2022, con tempo mediano di follow-up di 33 mesi. La disponibilità di dati clinici e laboratoristici all'inclusione ci ha permesso di suddividere la popolazione in esame in base alla classificazione di Child-Pugh, allo sviluppo di complicanze della cirrosi prima

dell'inclusione e al trattamento dell'HCC, consentendoci di studiare l'impatto dell'HCC in ciascuna di queste sottocategorie.

**Risultati:** i pazienti affetti da HCC hanno un rischio maggiore di sviluppare scompenso ascitico (HR=2,78), ascite refrattaria (HR=3,73), encefalopatia epatica (HR=1,70) ed emorragie digestive correlate all'ipertensione portale (HR=1,78), mentre non risulta esserci una differenza statisticamente significativa (p-value >0,05) per quanto riguarda lo sviluppo di PBS e di HRS. L'HCC ha un impatto sullo sviluppo di complicanze sia nei pazienti con malattia compensata, ovvero nei pazienti con Child-Pugh A (HR=3,04), sia nei pazienti con malattia precedentemente scompensata (HR=1,93). L'analisi eseguita tra i soli pazienti con HCC mostra che i pazienti trattati sviluppano meno complicanze (HR=0,55) e hanno un minore rischio di mortalità (HR=0,21) rispetto ai pazienti non trattati, i quali hanno una malattia tanto avanzata da non permettere alcun approccio terapeutico.

**Conclusioni:** l'HCC ha dimostrato un notevole impatto sull'evoluzione clinica della cirrosi epatica, rivelandosi un importante fattore predisponente per lo sviluppo di complicanze sia nei pazienti con malattia compensata, sia nei pazienti con pregressi episodi di scompenso di malattia. Il trattamento dell'HCC sembra avere un'importanza centrale non solo nella gestione del tumore, ma anche, indirettamente, nel controllo dello sviluppo di complicanze della cirrosi più severe e/o meno trattabili.



## ABSTRACT

**Background:** Primary liver cancer is the sixth most commonly diagnosed cancer and the third leading cause of cancer death worldwide. The large majority of HCC (hepatocellular carcinoma) cases occur in the setting of chronic liver disease, with cirrhosis being the underlying disease in 80-90% of patients with primary liver cancer in most countries. Up until now, HCC has never been considered a marker of liver cirrhosis decompensation. However, the increasing incidence and mortality of hepatocellular carcinoma in North America and several European regions give rise to the need to investigate the impact of HCC on the development of liver cirrhosis complications, which represent a prognostic watershed for cirrhotic patients.

**Study aim:** The aim of our study is to examine impact of HCC on the development of cirrhosis complications. In particular, we investigated the role of HCC in the occurrence of ascites and refractory ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome, hepatic encephalopathy, and portal hypertension-related bleeding.

**Material & Methods:** We performed a retrospective observational study including 876 patients affected by cirrhosis, referred to a single center (University Hospital of Padua). Of which, 258 are also affected by hepatocellular carcinoma, and the other 618 are not. Patients were monitored through a semiannual follow-up to assess the occurrence of liver cirrhosis complications until death or until the date of liver transplantation. In the absence of these two events, patients were followed up to December 31, 2022, or - in the case of dropout - up till the date of the last outpatient visit. Clinical data and information were collected between January 2000 and December 2022, with a median follow-up time of 33 months. Clinical and laboratory data were available for all patients and allowed us to divide the study population in relation to: Child-Pugh classification, presence or absence of previous cirrhosis decompensation, and treatment of

hepatocellular carcinoma. This division enabled us to study HCC's impact in each of these subcategories.

**Results:** patients with HCC had a higher risk of developing ascites (HR=2,78), refractory ascites (HR=3,73), hepatic encephalopathy (HR=1,70) and portal hypertension-related bleeding (HR=1,78). However, there was no statistically significant difference ( $p$ -value  $>0,05$ ) regarding the development of spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome. Hepatocellular carcinoma impacted the development of complications in both, patients with compensated disease - i.e., those classified as Child A (HR=3,04) - and patients with previously decompensated disease (HR=1,93). The analysis performed among patients with hepatocellular carcinoma demonstrated that treated patients had fewer complications (HR=0,55) and a lower risk of mortality (HR=0,21) compared to untreated patients, who had such advanced disease that no therapeutic approach was possible.

**Conclusions:** It has been proven that HCC serves as a significant marker for the development of cirrhosis decompensation in patients with both, compensated and previously decompensated disease. The treatment of hepatocellular carcinoma appears to fulfill a pivotal role not only in tumor management but in controlling the development of more severe and/or less treatable cirrhosis complications.

# 1 INTRODUZIONE

## 1.1 Cirrosi epatica

La cirrosi epatica si configura come una patologia cronica a lenta progressione nella quale si verifica un'alterazione dell'architettura del fegato in conseguenza ad uno stato infiammatorio cronico a carico dell'organo, che conduce, nel corso del tempo, alla coesistenza di fibrosi epatica diffusa e noduli rigenerativi. Tale evoluzione porta, con il progredire del sovvertimento della struttura del fegato, ad impedire una corretta funzione d'organo, esitando talvolta in una vera e propria insufficienza d'organo (1). Tali alterazioni altro non sono che l'esito ultimo di molteplici possibili agenti e fattori epatolesivi quali virus, alcol, disordini metabolici o autoimmuni che, a lungo termine, convergono nella via finale comune della cirrosi.

### 1.1.1 Epidemiologia

La cirrosi epatica è la principale causa di morte correlata al fegato e l'undicesima causa di morte al mondo (2,3). Considerando le persone di età compresa tra 45 e 64 anni, essa rappresenta la terza causa di morte (4). Globalmente, la cirrosi ha determinato più di 1,32 milioni di decessi nel 2017, corrispondenti al 2,4% dei decessi totali, dato in aumento rispetto al 1990, dove le morti attestavano al 1,9% (meno di 899.000 decessi). Anche in termini di *attesa di vita corretta per disabilità* (DALY) si assiste ad un andamento incrementale: la cirrosi ha portato a circa 41,4 milioni di DALYs nel 2017 rispetto ai 30,5 milioni di DALYs del 1990, cifre che rendono la cirrosi epatica la settima causa di DALYs in persone di età compresa tra 50 e 74 anni, la dodicesima in persone di età compresa tra i 25 e i 49 anni e la sedicesima tra le principali cause in tutte le età nel 2019 (5,6).

I tassi di mortalità standardizzati per età, di DALYs e di prevalenza risultano più bassi nel sesso femminile rispetto a quello maschile sia nel 1990, sia nel 2017. Il sesso femminile risulta meno colpito in proporzione rispetto al sesso maschile da decessi causati da cirrosi ad eziologia virale (HBV) o alcolica, mentre risulta più colpito

rispetto al sesso maschile da decessi dovuti a cirrosi ad eziologia metabolica (NASH) e da altre cause: analizzando i decessi dovuti a cirrosi globalmente nel 2017 si rileva come la causa alla base dell'epatopatia nel sesso maschile fosse nel 31,5% dei casi l'epatite B, nel 27,3% l'alcol, nel 25,5% l'epatite C, nel 7,7% la NASH e nell'8% altre cause; nel sesso femminile si osserva una riduzione della proporzione dei decessi dovuti a cirrosi causata da epatite B (24%) e alcol (20,6%), mentre si osserva un lieve aumento dei decessi dovuti a cirrosi causata da epatite C (26,7%) e NASH (11,3%), con un aumento della percentuale di decessi dovuti a cirrosi correlata ad altre cause (17,3%). Questo diverso trend è legato a fattori ormonali, alla minor prevalenza di comportamenti ad alto rischio, alla maggiore prevalenza di obesità, al minor consumo di alcol e a patologie che colpiscono quasi esclusivamente il sesso femminile, come le epatiti autoimmuni, che hanno una terapia semplice ed efficace e una bassa mortalità se trattate in tempo (5).

Gli agenti eziologici sono diversi in base all'area geografica presa in esame: in occidente e nei paesi industrializzati l'alcol e la NAFLD hanno superato le eziologie virali, mentre in Cina e in altri Paesi asiatici l'epatite B continua ad essere la causa dominante. Nel Nord Africa e nel medio oriente la cirrosi su base alcolica costituisce la causa meno prevalente di decesso cirrosi-correlato, dato che si spiega con il fatto che l'uso di alcolici è proibito in diversi Paesi all'interno di quest'area, mentre le epatiti B e C sono le cause principali (5,7).

### **1.1.2 Eziologia e fattori di rischio**

Alla base dello sviluppo della cirrosi epatica vi possono essere numerosi agenti eziologici, riassunti nella tabella I a pagina seguente. La progressione a cirrosi può avvenire più rapidamente qualora agiscano nello stesso paziente più fattori epatolesivi contemporaneamente (4). Saranno di seguito trattate le cause principali di cirrosi a livello globale, ovvero le epatiti croniche virali B e C, l'epatopatia alcol-correlata e la NAFLD, oltre che l'epatite autoimmune per la rilevanza che riveste nel sesso femminile.

**Tabella I. Principali cause di cirrosi epatica.**

<b>Virali</b>	Epatite B* Epatite C* Epatite D (in genere a seguito di superinfezione in un soggetto con epatite B)
<b>Alcoliche</b>	Epatopatia alcol-correlata*
<b>Metaboliche e genetiche</b>	NAFLD* Emocromatosi Malattia di Wilson Deficit di $\alpha$ -1 antitripsina Fibrosi cistica Deficit di lipasi acida lisosomiale Colestasi progressiva familiare intraepatica Tirosinemia tipo I Malattia di Andersen
<b>Autoimmuni</b>	Epatite autoimmune Colangite biliare primitiva Colangite sclerosante primitiva
<b>Biliari</b>	Atresia biliare Stenosi biliare
<b>Vascolari</b>	Sindrome di Budd-Chari Malattia veno-occlusiva Malattia epatica associata a Fontan Cirrosi cardiaca
<b>Iatrogene (utilizzo a lungo termine)</b>	Metotrexato Amiodarone Metildopa Vitamina A
<b>Cirrosi criptogenetica</b>	Causa incerta
*cause più comuni di cirrosi. Tratta da (4)	

## **Epatite B**

Nel 2015 circa 257 milioni di persone (il 3,5% della popolazione mondiale) erano affette da un'infezione cronica da HBV (8). Il rischio di sviluppare un'infezione cronica dipende dall'età alla quale si contrae l'infezione: si assiste ad una

cronicizzazione in più del 90% in caso di trasmissione perinatale, ma tale percentuale decresce all'aumentare dell'età fino a raggiungere un valore inferiore al 5% qualora l'infezione avvenga in età adulta (9). Con l'aumento della copertura vaccinale contro il virus dell'epatite B ci si aspetta una riduzione dell'incidenza di nuove infezioni e relative complicanze: nel 2015 la copertura globale infantile con 3 dosi di vaccino era dell'84% e ci si aspetta di raggiungere il 90% nel 2030 (8). I principali fattori di rischio sono: vivere in aree ad alta endemicità (>2% di prevalenza), la trasmissione da madre a figlio durante il parto (modalità di trasmissione predominante in aree ad alta endemicità), avere comportamenti sessuali ad alto rischio (modalità di trasmissione predominante nelle aree a bassa endemicità), fare uso di droghe endovenose, riutilizzare aghi e siringhe, l'emodialisi e le trasfusioni (le infezioni trasmesse attraverso queste due ultime possibili fonti risultano in drastico calo grazie allo screening a cui vengono sottoposti i derivati del sangue, mentre sono ancora relativamente frequenti nei paesi in via di sviluppo); altri comportamenti a rischio includono il condividere rasoi, spazzolini o gomme da masticare (3,4,10). Il rischio che un'infezione cronica da HBV evolva a cirrosi può raggiungere anche il 40% in assenza di un adeguato trattamento, tant'è che il 30% dei casi di cirrosi nel mondo sono dovuti ad un'infezione cronica da HBV (4,11). Il virus dell'HBV non ha azione citopatica diretta: il danno a carico del fegato è immuno-mediato e si verifica come conseguenza dell'attivazione del sistema immunitario dell'ospite per contrastare l'infezione virale. Il risultato dell'infezione dipende quindi dal complesso bilancio tra replicazione virale e risposta immunitaria. Quando tale risposta è esuberante e conduce a persistenti o ricorrenti incrementi degli enzimi epatici in assenza, però, di un'adeguata clearance virale, il rischio di evoluzione verso la cirrosi epatica aumenta (10). Si è visto infatti come alti livelli di HBV-DNA e virus HBeAg positivi siano associati ad un aumentato rischio di cirrosi, così come di epatocarcinoma (12–14). I pazienti in cui l'infezione evolverà a cirrosi sono quindi i pazienti con un'epatite cronica attiva, in cui vi è un'attiva replicazione virale e un aumento degli indici di epatocitolisi.

## **Epatite C**

Nel 2015 circa 71 milioni di persone erano affette da un'infezione cronica da HCV (l'1% della popolazione mondiale) (8). In Europa la prevalenza dell'infezione da HCV si attesta all'1,8% (raggiunge il 5,9% in Italia), con oltre 13 milioni di casi stimati (15). Nonostante la disponibilità di adeguate tecniche diagnostiche e terapeutiche, ci sono alcune difficoltà nel diagnosticare e trattare in tempo l'infezione da HCV: dei 71 milioni di soggetti affetti, soltanto 14 milioni hanno ricevuto la diagnosi (circa il 20%) e di questi solo il 7% (1,1 milioni) è stato avviato a terapia nel 2015, di cui circa la metà con Antivirali ad Azione Diretta (DAA) (8). Si stima che circa 700.000 persone abbiano raggiunto una risposta virologica sostenuta, ovvero solamente l'1% del totale dei soggetti infetti (16). La sfida è quindi quella di far emergere i soggetti cosiddetti *sommersi*, cioè coloro che sono infetti ma non diagnosticati e, pertanto, inconsapevoli del loro stato. Dei pazienti infetti, circa il 75-80% sviluppa un'epatite cronica, che evolve poi a cirrosi nel 10-20% dei casi qualora non venga trattata. I principali fattori di rischio per la trasmissione dell'infezione sono: vivere in ambienti ad alto rischio (come ad esempio le prigioni), avere comportamenti sessuali ad alto rischio, fare uso di droghe endovenose, lavorare con prodotti del sangue o aghi e l'emodialisi (4). L'infezione da HCV come causa di epatopatia in Italia è in progressivo calo, essendo passato dal 72,1% del 1992 al 58,9% del 2016, percentuali destinate a diminuire ulteriormente grazie all'efficacia delle terapie odierne e a causa dell'invecchiamento della popolazione: considerando che un'intensa ondata epidemica ha colpito il nostro paese negli anni '50 e '60, l'invecchiamento delle coorti di pazienti con infezione cronica da HCV porterà ad una importante riduzione dell'incidenza e della prevalenza dei casi di cirrosi HCV-correlata nel prossimo futuro (17). Come l'epatite cronica da HBV, anche quella da HCV presenta una patogenesi immunomediata: l'infezione determina una continua infiltrazione di cellule del sistema immunitario e una secrezione citochinica che determinano il danno epatico e portano alla rigenerazione lobulare, alla fibrosi e infine alla cirrosi (18). A facilitare l'instaurarsi di un'infezione cronica contribuiscono numerosi meccanismi mediati da proteine virali in grado di attenuare la risposta immunitaria e la variabilità genetica di questo virus, che permette

un efficace *immune escape*. Tale variabilità genetica conferisce all'HCV la natura di quasispecie, appellativo con il quale si indica la mancanza di una popolazione virale omogenea per caratteristiche genetiche (19).

### **Epatopatia alcol-correlata**

L'epatopatia alcolica è la principale causa di epatopatia a livello globale (20). Questo dato è il riflesso del larghissimo uso di sostanze alcoliche: circa 2 miliardi di persone fanno uso di alcol nel mondo e fino a 75 milioni di individui hanno una diagnosi di disturbo da uso di alcol (21). Più del 50% dei decessi dovuti a cirrosi sono attribuibili all'alcol, con una correlazione molto chiara tra consumo di alcolici e sviluppo di cirrosi: si riscontra una percentuale di pazienti affetti da cirrosi più elevata nei Paesi o nelle regioni nei quali si fa un uso più frequente o quantitativamente maggiore di alcol (22,23). Un uso da lieve a moderato, fino a due unità alcoliche al giorno per le donne e tre unità alcoliche per gli uomini, non è associato ad un significativo incremento del rischio di cirrosi, mentre tutte le categorie di consumo che superano le due unità alcoliche giornaliere per le donne e le tre unità alcoliche per gli uomini sono associate ad un aumentato rischio di sviluppare cirrosi (24). Tra i pazienti con epatopatia alcolica, approssimativamente il 3-12% progredisce a cirrosi annualmente (25). Dal punto di vista patogenetico il consumo di alcol, soprattutto se massivo, induce dei cambiamenti nel metabolismo lipidico (provoca un incremento della lipogenesi e della mobilizzazione dei lipidi determinando simultaneamente una riduzione del catabolismo lipidico a livello epatico) che determinano un accumulo di grassi a livello epatico, portando ad un quadro di steatosi. Al contempo, in alcuni casi il consumo di alcol provoca una risposta infiammatoria: un'epatite alcolica (o una steato-epatite qualora accompagnata da un quadro di steatosi). Nonostante queste due condizioni non comportino di per sé delle modifiche irreversibili a livello epatocitario, la persistenza e la severità di queste condizioni possono, a lungo termine, risultare in uno stato di fibrosi che può infine esitare in cirrosi (26).



## NAFLD

La NAFLD è una condizione caratterizzata da un eccessivo accumulo di grasso intraepatocitario in assenza di un consumo alcolico che possa spiegare tale quadro istologico. La diagnosi richiede dei cut-off ben precisi a riguardo: si deve escludere che il consumo di alcol sia pari o superiore a 30 g/die per il sesso maschile e 20 g/die per il sesso femminile. Vanno inoltre escluse le possibili cause di steatosi secondaria. La NAFLD si associa all'insulinoresistenza, elemento patogenetico fondamentale che conduce all'accumulo di lipidi negli epatociti fino ad una condizione di lipotossicità che esita in un danno epatico cronico, e include due condizioni distinte: la steatosi epatica semplice, che coinvolge >5% degli epatociti in assenza o con lieve infiammazione lobulare, e la steatoepatite non alcolica (NASH), condizione nella quale alla steatosi epatica si aggiungono fenomeni di infiammazione e necrosi epatocitaria con vari gradi di fibrosi, fino alla cirrosi. La diagnosi definitiva di NASH richiede l'esecuzione di una biopsia epatica (27). I principali fattori di rischio per lo sviluppo di questa condizione sono l'obesità e il diabete mellito tipo 2, nonché la sindrome metabolica, tutte condizioni la cui prevalenza è in crescita a livello globale e che hanno portato all'ascesa di questa causa di epatopatia tra le principali al mondo (28). La prevalenza della NAFLD sta infatti aumentando di pari passo alla prevalenza dell'obesità (29,30). La prevalenza globale della NAFLD nella popolazione generale si stima essere del 25%, con circa il 3-5% di casi di NASH (31-33). È importante però evidenziare come la diffusione della NAFLD vari molto in base all'area geografica: la prevalenza maggiore si osserva nel Sud America (31%) e nel Medio Oriente (32%), mentre la più bassa si rileva in Africa (14%) (33). Alla base dello sviluppo della NAFLD vi sono anche degli importanti determinanti genetici, i più studiati dei quali includono varianti genetiche a carico di PNPLA3 (adiponutrina implicata nell'idrolisi e nella mobilizzazione dei trigliceridi a livello del tessuto adiposo) e TM6SF2 (la cui *loss of function* determina un ridotto rilascio di lipoproteine in circolo, favorendo l'accumulo di trigliceridi a livello epatico) (34,35). La progressione della fibrosi è lenta nei pazienti con NAFLD: l'evoluzione da un significativo livello di fibrosi (stadio 2) a cirrosi richiederebbe circa 20 anni, anche se si osserva una rapida progressione nel 20%

dei casi; la progressione della fibrosi in sola presenza di una steatosi semplice è rara (3,27). Solo il 5% dei pazienti con NAFLD sembra progredire a cirrosi nell'arco di 20 anni o più. La progressione a cirrosi in caso di NASH è invece più rapida: può coinvolgere il 4-25% dei pazienti in 7-8 anni (3). I pazienti con NAFLD/NASH e ipertensione arteriosa hanno una maggiore velocità di progressione della fibrosi, pertanto dovrebbero essere monitorati più strettamente (27). Negli ultimi anni si sta assistendo ad una transizione nel modo di giungere alla diagnosi di NAFLD: mentre fino a poco tempo fa ci si avvaleva perlopiù di criteri "negativi", dovendo escludere tutte le altre possibili cause di epatopatia e le cause alternative di steatosi epatica, recentemente l'attenzione si è spostata sull'individuazione di criteri "positivi", aspetto fondamentale in virtù dell'aumentata diffusione dei fattori di rischio che conducono a NAFLD e dell'aumentata prevalenza di questa epatopatia. L'assenza dell'esistenza di criteri "positivi" per la diagnosi e la mancanza di una nomenclatura chiara per l'epatopatia non correlata al consumo di alcol hanno spinto un gruppo di esperti internazionali ad individuare e proporre dei criteri diagnostici "positivi" per la diagnosi e a rinominare tale patologia con il termine MAFLD (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease), nome più appropriato per descrivere questa epatopatia alla cui base vi è un disordine metabolico sistemico. (36-38). Si consideri inoltre che la prevalenza crescente della MAFLD rende sempre più probabile la sua coesistenza con altre epatopatie croniche di diversa natura, impendendo quindi di poter continuare ad applicare una diagnosi di esclusione e sottolineando la necessità di definire dei criteri che permettano una diagnosi "in positivo". I criteri proposti, tratti da (36), consistono nell'evidenza di steatosi epatica (rilevata mediante tecniche di imaging, biomarker ematici o biopsia epatica) associata a uno dei seguenti:

- Paziente sovrappeso/obeso ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  se caucasico,  $BMI \geq 23 \text{ kg/m}^2$  se asiatico);
- Paziente normopeso con evidenza di disregolazione metabolica, definita dalla presenza di almeno 2 delle seguenti anomalie di rischio metabolico:

- Circonferenza addominale  $\geq 102/88$  cm nei pazienti caucasici, rispettivamente uomini e donne (o  $\geq 90/80$  cm nei pazienti asiatici, rispettivamente uomini e donne);
- Pressione arteriosa  $\geq 130/85$  mmHg o ipertensione arteriosa in terapia;
- Trigliceridi  $\geq 150$  mg/dl o ipertrigliceridemia in terapia;
- HDL-C  $< 40$  mg/dl negli uomini e  $< 50$  mg/dl nelle donne o dislipidemia in terapia;
- Intolleranza glucidica (pre-diabete, ovvero glicemia a digiuno pari a 100-125 mg/dl o glicemia post-prandiale a 2 ore pari a 140-199 mg/dl);
- HOMA-IR score  $\geq 2,5$ ;
- PCR ad alta sensibilità  $> 2$  mg/dl;
- Paziente affetto da diabete mellito tipo 2.

L'esclusione di altre cause di epatopatia non sarebbe più da considerarsi un prerequisito per la diagnosi: i pazienti che rientrano nei criteri diagnostici di MAFLD e che abbiano un'altra causa concomitante di epatopatia (eccessiva assunzione di alcol, infezioni virali, epatite autoimmune, epatopatia da farmaci) dovrebbero essere definiti come pazienti con steatosi epatica ad eziologia duale (o più). Il termine MAFLD dovrebbe essere l'unico utilizzato quando ci si riferisce a questa patologia, superando la limitante classificazione dicotomica che divideva in modo netto la steatosi dalla steatoepatite: la gravità della MAFLD sarebbe meglio descritta dal grado di attività e dallo stadio della fibrosi come avviene per le altre epatopatie croniche, consentendo di descrivere la MAFLD come un continuum di vari gradi di severità, modalità che permette di apprezzare meglio l'intero spettro della malattia (36). Questa nuova definizione va al di là di un semplice cambio di nome: i nuovi criteri per la diagnosi di MAFLD si sono dimostrati superiori nell'identificare i pazienti ad alto rischio di complicanze epatiche ed extraepatiche (39). Può essere adeguato ricorrere ad una diagnosi di esclusione finché le basi fisiopatologiche di una malattia rimangono non note o poco chiare, ma una volta chiarite è necessario tradurre le nuove conoscenze in un'evoluzione del processo diagnostico: una diagnosi di esclusione di base sulla mancanza di prove

oggettive, condizione che implica intrinsecamente una certa eterogeneità nei pazienti individuati, la quale impedisce approcci mirati di trattamento; viceversa, una diagnosi basata su criteri “positivi” permette una maggior omogeneità nella popolazione individuata, riuscendo in questo caso ad identificare con maggiore accuratezza pazienti ad alto rischio con disfunzioni metaboliche e fibrosi epatica avanzata (39–41). I pazienti affetti da cirrosi con un livello di steatosi basso o non rilevabile ma che rientrano in uno o entrambi i seguenti criteri sono da ritenersi dei pazienti nei quali la cirrosi è correlata alla MAFLD: i) MAFLD documentata su una precedente biopsia epatica; ii) storia documentata di steatosi epatica visualizzata mediante tecniche di imaging (36).

### **Epatite autoimmune**

L'epatite autoimmune (AIH) è una patologia relativamente rara con incidenza e prevalenza molto variabili a seconda della regione geografica presa in esame e dell'età d'insorgenza della malattia. Colpisce prevalentemente il sesso femminile, con un rapporto rispetto al sesso maschile di 4:1 (3). Si riconoscono due sottotipi di AIH, il tipo I e il tipo II, ciascuno con peculiari caratteristiche sierologiche e fenotipiche e con differente età d'esordio, oltre che differente gravità di presentazione: mentre la AIH tipo I colpisce più frequentemente adolescenti e giovani adulti con un grado di malattia lieve-moderato ed è caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-muscolo liscio (SMA) e anti-nucleo (ANA), il tipo II esordisce più frequentemente in età pediatrica con una malattia caratterizzata da maggior aggressività (grado moderato-severo) ed è caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-citosol epatico tipo 1 (anti-LC1) e/o anticorpi anti-microsomi epatici e renali tipo 1 (anti-LKM1) (42–44). Come per altre patologie autoimmuni, la principale predisposizione genetica per lo sviluppo di tale patologia risiede nel complesso maggiore di istocompatibilità; in particolare, gli alplotipi HLA più frequentemente coinvolti sono HLA-DRB1\*0301 e HLA-DRB1\*0401 (45). La diagnosi di AIH richiede l'esecuzione di una biopsia epatica. Si riscontra cirrosi alla presentazione nel 28-33% degli adulti, soprattutto nei più anziani, e nel 38% dei pazienti pediatrici (46–52).

### 1.1.3 Fisiopatologia della cirrosi

A prescindere da quale sia la causa sottostante, insulti cronici a livello epatico causano un danno infiammatorio, un' aumentata deposizione di matrice, la necro-apoptosi delle cellule del parenchima e fenomeni neoangiogenetici che portano ad una progressiva fibrosi. La maggior parte degli insulti epatici sono diretti agli epatociti e/o ai colangiociti, i quali rilasciano dei mediatori dell' infiammazione che determinano il reclutamento di leucociti a livello del sito di danno. I macrofagi si occupano di fagocitare cellule necrotiche o apoptotiche e di amplificare la risposta infiammatoria mediante il rilascio di citochine pro-infiammatorie quali TNF, IL-6 e IL-1 $\beta$ , con successivo reclutamento di linfociti T. Questa cascata di eventi porta all' attivazione di cellule infiammatorie, cellule di Kupffer e piastrine, il che comporta un' ulteriore secrezione di mediatori dell' infiammazione e fattori di crescita (quali PDGF, CTGF, TGF- $\beta$  e IL-13) che portano all' attivazione delle cellule stellate di Ito, cellule di origine mesenchimale che risiedono nello spazio di Disse e la cui attivazione ne determina la differenziazione in cellule miofibroblasto-simili, le quali rivestono un ruolo centrale nello sviluppo della fibrosi tissutale. A seguito di un danno epatico cronico, infatti, le cellule stellate di Ito vanno incontro ad una serie di modifiche citologiche: mentre in condizioni di quiescenza sono deputate all' immagazzinamento della vitamina A sotto forma di vescicole lipidiche, quando vengono attivate si assiste ad una perdita di queste vescicole, ad un' aumentata capacità proliferativa e migratoria, ad una secrezione eccessiva di proteine della matrice extracellulare, ad un' aumentata capacità contrattile (legata alla sintesi di actina) e all' ulteriore rilascio di fattori pro-infiammatori e pro-fibrogenici. La progressione della fibrosi è tipicamente molto lenta, potendo richiedere anche oltre 30 anni per evolvere a cirrosi, come avviene nell' epatite C cronica (1). Un' inevitabile conseguenza dell' accumulo di matrice extracellulare fibrosa è il progressivo aumento della rigidità tissutale, responsabile a sua volta dell' attivazione di vie di segnale che partono da impulsi meccanocettivi che esitano nel promuovere e mantenere la differenziazione miofibroblastica delle cellule stellate e nello stimolare l' attivazione della via di segnale di TGF- $\beta$  (53,54).

### **Ipertensione portale e sindrome circolatoria iperdinamica**

Con il termine ipertensione portale si intende un gradiente pressorio porto-epatico (HVPG) superiore a 5 mmHg, mentre i valori normali sono compresi tra 3 e 5 mmHg. Con un HVPG pari o superiore 10 mmHg si inizia a parlare di ipertensione portale clinicamente significativa, essendo questi valori pressori predittivi di sviluppo di complicanze della cirrosi (55). Le anomalie istologiche strutturali della cirrosi determinano una distorsione dell'angioarchitettura epatica, conducendo ad un aumento della resistenza a cui è sottoposto il flusso sanguigno portale, fattore iniziale fondamentale per lo sviluppo dell'ipertensione portale (56–59). Le alterazioni regionali della vasoreattività (l'equilibrio tra vasodilatazione e vasocostrizione viene influenzato da fattori locali a favore della vasocostrizione), la capillarizzazione dei sinusoidi (termine con cui si fa riferimento all'accumulo di proteine della matrice extracellulare a livello dello spazio di Disse nella fibrosi precoce, che porta allo sviluppo di una membrana basale e alla perdita delle fisiologiche fenestrature che caratterizzano i sinusoidi), l'attività contrattile delle cellule di Ito, la neoangiogenesi, la distorsione architetturale vasale e i fenomeni trombotici giocano un ruolo fondamentale nella fisiopatologia dell'ipertensione portale, essendo i principali determinanti dell'aumento delle resistenze intraepatiche (60,61). La capillarizzazione dei sinusoidi non contribuisce all'aumento delle resistenze soltanto a causa delle modifiche strutturali, ma anche perché queste modifiche hanno come conseguenza una ridotta produzione di ossido nitrico da parte delle cellule endoteliali sinusoidali, il che porta ad un ulteriore incremento della resistenza intraepatica al flusso sanguigno, contribuendo ad aumentare la pressione portale (62). L'iniziale aumento della pressione portale come risultato di un'aumentata resistenza vascolare intraepatica comporta poi anomalie circolatorie, la più importante delle quali consiste nello sviluppo di vasodilatazione splanchnica (63). Contrariamente a quanto avviene a livello epatico, infatti, a livello del circolo splanchnico la produzione di ossido nitrico da parte delle cellule endoteliali aumenta (64): inizialmente come risposta allo *shear stress* a cui sono sottoposti i vasi, mentre successivamente nel corso della malattia il fenomeno viene esacerbato dalla traslocazione batterica (ovvero il passaggio di batteri vivi o di loro prodotti, quali

tossine batteriche, attraverso la mucosa intestinale e il loro raggiungimento della circolazione sistemica) e dalla risposta infiammatoria sostenuta tipica della cirrosi avanzata (62–65). La vasodilatazione splancnica conduce al verificarsi di un iperafflusso portale che, scontrandosi con un' aumentata resistenza vascolare intraepatica, porta ad un ulteriore aumento della pressione portale. Il letto vascolare splancnico consiste in circa il 25% del totale delle resistenze vascolari sistemiche, pertanto la progressiva vasodilatazione splancnica risulta in un' ipovolemia relativa e in uno stato ipotensivo che sfociano nell' attivazione dei sistemi vasocostrittori e sodio-ritentivi (in particolare, si assiste ad un' attivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone e al rilascio di vasopressina), i quali, nel tentativo di compensare l' insufficiente riempimento arteriolare, comportano un aumentato ritorno venoso al cuore e quindi un aumentato output cardiaco: viene ad instaurarsi uno stato circolatorio iperdinamico, che unitamente alla vasodilatazione splancnica finisce per aumentare il flusso sanguigno portale, aggravando ulteriormente l' ipertensione portale (4). L' aumento della pressione portale dipende pertanto da due componenti distinte: l' aumento delle resistenze intraepatiche (*primum movens*, che risulta essere per il 70% strutturale, ovvero legato alle modifiche architetturali dei vasi e del parenchima, e per il 30% funzionale, dovuto all' attività contrattile delle cellule stellate trasformate, all' aumentato rilascio di vasocostrittori e alla ridotta produzione di vasodilatatori, in particolare di ossido nitrico) e l' iperafflusso portale dovuto alla sindrome circolatoria iperdinamica (66).

### **Circoli collaterali**

L' aumento della pressione portale causa un' inversione del flusso sanguigno a livello dei vasi venosi spleno-mesenterico-portali e una dilatazione dei pre-esistenti circoli collaterali a livello dei siti dove la circolazione sistemica e portale si congiungono, oltre che l' attivazione della neoangiogenesi, che promuove la formazione di nuovi circoli collaterali (4,67). I pazienti con cirrosi epatica sviluppano frequentemente una vasta varietà di shunt porto-sistemiche (SPSS) come complicanza dell' ipertensione portale di lunga durata (68). Gli SPSS sono delle comunicazioni tra il sistema portale e la

circolazione sistemica che fungono da valvole che, aprendosi, permettono una riduzione della pressione portale, ma al contempo agiscono come dei bypass rispetto al normale flusso sanguigno epatico, risultando spesso un meccanismo compensatorio insufficiente a ridurre adeguatamente la pressione portale e comportando, però, una riduzione della perfusione epatica (68–70). Gli SPSS possono essere localizzati a sinistra o a destra a seconda della loro lateralità rispetto alla confluenza spleno-mesenterico-portale (70). I più frequenti shunt destri sono lo shunt paraombelicale, che si riscontra nel 6-30% dei pazienti con ipertensione portale e si può presentare clinicamente con encefalopatia epatica o trombosi della vena porta, e le varici esofagee, che si riscontrano nel 40-80% dei pazienti con cirrosi e possono esordire con ematemesi o melena; i più frequenti shunt sinistri sono lo shunt gastrorenale, che si riscontra nel 80-85% dei pazienti con varici gastriche e si può presentare con sanguinamento da varici gastriche o, meno frequentemente, con encefalopatia epatica o trombosi della vena porta qualora lo shunt sia molto largo, e lo shunt spleno-renale, presente nel 14-21% dei pazienti con cirrosi epatica e che può essere accompagnato dal punto di vista clinico da encefalopatia epatica e trombosi portale (60). Un recente studio retrospettivo multicentrico (71) mostra che la prevalenza degli SPSS nei pazienti con cirrosi epatica aumenta al peggiorare della funzione epatica, suggerendo che la presenza degli shunt stessi possa essere utilizzata per identificare i pazienti affetti da cirrosi a più alto rischio di complicanze e con peggior outcome. Attualmente il gold standard per la rilevazione degli SPSS è la TC, perché permette di identificare l'origine, il decorso e lo sbocco di tali shunt con una ricostruzione 3D (60).

### **Traslocazione batterica e infiammazione sistemica**

Lo sviluppo di un quadro di infiammazione sistemica, insieme alla progressione della cirrosi, può avere un importante ruolo nel determinare uno scompenso epatico acuto e un'insufficienza epatica acuta su cronica (ACLF). L'infiammazione è causata dalla traslocazione batterica, evento definito come il passaggio di batteri vivi o prodotti batterici (PAMPs) e di molecole endogene prodotte o secrete da cellule danneggiate o necrotiche (DAMPs) attraverso la mucosa intestinale fino alla circolazione sistemica,



responsabile dello scatenamento di una risposta infiammatoria sistemica (65). Tale traslocazione si verifica frequentemente nei pazienti con cirrosi scompensata e viene facilitata dalla sovracrescita batterica intestinale, dal rallentato transito intestinale e dall'aumentata permeabilità intestinale che si verifica in caso di importanti modifiche nella composizione e nella funzione del microbiota intestinale (72,73). Negli ultimi 10 anni si sono accumulate numerose evidenze che mostrano come la composizione del microbiota intestinale subisca delle alterazioni nei pazienti con cirrosi epatica: si osserva una perdita di biodiversità genetica, un decremento delle specie autoctone e un incremento di quelle meno comuni, come le *Enterococcus* spp. Tali alterazioni peggiorano in parallelo alla progressione della cirrosi, aggravando quindi i fenomeni di traslocazione batterica già presenti (73). In condizioni fisiologiche, un fegato sano funge da barriera tra la circolazione splancnica e quella sistemica, ma nel paziente con cirrosi questa barriera viene infranta a causa sia della disfunzione epatica, sia degli shunt portosistemici, che permettono di bypassare il filtro epatico (74). L'infiammazione sistemica si intreccia finemente con i meccanismi organo-specifici che conducono allo sviluppo delle complicanze della cirrosi, dando un contributo fondamentale allo sviluppo delle stesse e rivestendo pertanto un ruolo chiave nello scompenso d'organo acuto (65). Non è un caso, infatti, che gli episodi di scompenso acuto si sviluppino in corrispondenza dei picchi di infiammazione sistemica associati a fattori precipitanti identificabili o secondari a episodi acuti di traslocazione batterica (65). La cirrosi epatica si configura quindi non come una malattia isolata del fegato, ma come una patologia sistemica in grado di coinvolgere numerosi organi e apparati. Ciò risulta evidente considerando le numerose possibili manifestazioni extraepatiche della malattia: insufficienza renale, encefalopatia epatica, cardiomiopatia cirrotica, sindrome epato-polmonare, ipertensione porto-polmonare, disfunzioni intestinali, sarcopenia, disfunzioni endocrine, tutte condizioni che impattano negativamente sulla sopravvivenza (75). Se quindi inizialmente si tentò di inquadrare ciascuna complicanza singolarmente cercando un peculiare meccanismo fisiopatologico organo-specifico, appare oggi chiaro, grazie all'osservazione clinica che le complicanze della cirrosi si manifestano spesso in combinazione di due, tre o addirittura quattro complicanze

contemporaneamente in circa il 50% dei pazienti ospedalizzati per scompenso epatico acuto, che le manifestazioni cliniche della cirrosi sono causate da un meccanismo fisiopatologico comune, che affonda le sue radici nella malattia epatica ma che poi si estende in modo sistemico causando una patologia generalizzata in grado di interessare l'intero organismo (75,76).

#### **1.1.4 Manifestazioni cliniche e complicanze della cirrosi**

Reperti osservabili all'esame obiettivo che siano suggestivi di cirrosi epatica sono presenti quasi esclusivamente in pazienti con malattia scompensata. Si possono osservare numerose manifestazioni: eritema palmare a livello delle mani (eminenza tenar e ipotenar), unghie di Terry (le unghie, soprattutto del primo e del secondo dito, si mostrano pallide a livello del letto ungueale prossimale, segno altamente specifico ma poco sensibile), sindrome di Dupuytren (indice più di un eccessivo consumo di alcolici che di una cirrosi), ingrossamento della parotide (soprattutto in pazienti con cirrosi su base alcolica), ittero sclerale, ginecomastia, perdita dei caratteri sessuali secondari, spider nevi, caput medusae, ippocratismo digitale (in caso di concomitante sindrome epato-polmonare); si può inoltre obiettivare un'eventuale epatosplenomegalia (4). Le manifestazioni più critiche sono tuttavia le complicanze della cirrosi (le principali esposte di seguito), che rappresentano gli episodi di scompenso della malattia.

#### **Ascite e peritonite batterica spontanea**

L'ascite si manifesta con un incremento della circonferenza addominale associato a discomfort addominale. Nello sviluppo dell'ascite assumono un ruolo chiave l'ipertensione portale, la traslocazione batterica, la vasodilatazione splancnica e sistemica (strettamente dipendente dal passaggio dei prodotti di degradazione batterica nella circolazione sistemica) e l'attivazione dei sistemi neuroumorali volti a compensare tale vasodilatazione: la ritenzione di sodio e acqua determina un'espansione del volume circolante e parte di questo eccessivo volume plasmatico che viene trattenuto cambia compartimento, passando a livello dello spazio peritoneale

grazie all'ipertensione portale, che determina retrogradamente un' aumentata pressione anche a livello dei capillari splancnici, dando luogo allo sviluppo di ascite (77,78). L'ascite viene classificata in 3 gradi di gravità: ascite lieve, che non può essere rilevata all'esame obiettivo ma solo mediante ecografia; ascite moderata, caratterizzata da una moderata distensione addominale, discomfort e ottusità mobile alla percussione lineare; ascite severa (o tesa), caratterizzata da una distensione addominale tesa e dalla positività del segno del fiotto alla manovra di ballottamento (79). L'ascite si può ulteriormente distinguere in ascite non complicata e ascite complicata (qualora sia ricorrente o refrattaria). Lo sviluppo di ascite complicata è associato ad una prognosi peggiore (sopravvivenza mediana di 6 mesi dalla diagnosi), motivo per il quale i pazienti con ascite refrattaria dovrebbero essere valutati per il trapianto di fegato (4,80). Dal 5 al 10% dei pazienti con ascite diventano refrattari alla terapia medica ogni anno, sia a causa di un'insufficiente risposta diuretica ai farmaci, sia, più spesso, a causa del manifestarsi di importanti effetti collaterali dei diuretici, che impone ai pazienti di interrompere il trattamento (81,82).

L'ascite si può a sua volta complicare qualora il liquido ascitico venga colonizzato dai batteri intestinali che vanno incontro al fenomeno di traslocazione batterica, dando luogo ad un quadro di peritonite batterica spontanea (PBS), facilitato dai ridotti livelli di proteine a livello del liquido ascitico (83,84). La PBS è definita come un'infezione batterica del fluido ascitico che si sviluppa in pazienti senza alcuna fonte di infezione intra-addominale trattabile chirurgicamente (85). La presentazione clinica della PBS è molto eterogenea: possono essere presenti dolore addominale, vomito, diarrea e altri sintomi non specifici o può invece essere del tutto asintomatica. Per escludere la presenza di PBS dovrebbe essere fatta una paracentesi esplorativa a tutti i pazienti ospedalizzati per cirrosi con ascite o altre complicanze, facendo un esame colturale e una conta dei neutrofili, che, qualora mostrasse  $>250$  cellule/ $\mu\text{l}$ , sarebbe diagnostica per PBS (la positività della coltura non è necessaria per la diagnosi e risulta positiva in meno del 50% dei casi, ma è raccomandata per guidare la terapia antibiotica) (79,83,85). Nonostante una diagnosi precoce e una gestione appropriata abbiano

migliorato la prognosi della PBS nel corso degli anni, la mortalità dei pazienti ricoverati si attesta circa al 20% (79).

### **Emorragie digestive legate all'ipertensione portale**

Le emorragie gastrointestinali sono la seconda complicanza più frequente dei pazienti con cirrosi epatica dopo l'ascite. Il sanguinamento da varici è la più comune causa di sanguinamento e costituisce un'emergenza medica e, nonostante le migliorie nella gestione di questa complicanza, il rischio di mortalità associato ad essa è di circa il 20% a 6 settimane dall'evento. Tale rischio aumenta ulteriormente in presenza di un'infezione concomitante: la prevenzione e il trattamento delle infezioni batteriche sono infatti associati ad una migliore prognosi. Il rischio di sanguinamento è legato soprattutto alle dimensioni delle varici, ma il rischio è ulteriormente influenzato dalla severità della disfunzione epatica e dalla presenza di segni rossi ad alto rischio rilevati all'EGDS. La profilassi primaria (per prevenire il sanguinamento variceale) e secondaria (per prevenire la ricorrenza di un sanguinamento già avvenuto) sono essenziali per migliorare la prognosi dei pazienti con cirrosi epatica (68). I sanguinamenti derivanti da gastropatia congestizia, enteropatia congestizia o colopatia congestizia ipertensione portale-correlate possono essere più insidiosi di quelli variceali e si manifestano di solito con anemia (4).

### **Encefalopatia epatica**

L'encefalopatia epatica viene definita come uno spettro di anomalie neuropsichiatriche potenzialmente reversibili secondarie alla disfunzione epatica, agli shunt porto-sistemici o ad entrambi (86). Gli shunt porto-sistemici contribuiscono allo sviluppo di encefalopatia epatica in quanto determinano una riduzione della clearance dell'ammoniaca derivante dall'intestino perché il sangue subisce una deviazione che permette di bypassare il filtro epatico, causando una condizione di iperammoniemia (4). Si distinguono un'encefalopatia epatica clinicamente silente (*covert*, gradi 0 e 1) e un'encefalopatia manifesta (*overt*, gradi 2, 3 e 4). L'encefalopatia silente consiste in alterazioni neuropsicologiche subcliniche, identificabili esclusivamente mediante test

psicometrici (come l'animal naming test, introdotto nel 2017 proprio per valutare la compromissione delle funzioni cognitive, soprattutto nelle funzioni esecutive, negli stadi precoci dell'encefalopatia epatica) o studi elettrofisiologici, non essendo evidenziabile all'esame clinico (86–88). Nonostante l'assenza di evidenti sintomi clinici, l'encefalopatia silente rende i pazienti affetti a maggior rischio di incidenti stradali ed è associata ad una qualità di vita ridotta (4,89). L'encefalopatia epatica manifesta è accompagnata, invece, da anomalie neuropsichiatriche clinicamente rilevabili: il grado 2 è caratterizzato da letargia o apatia, minimo disorientamento spazio-temporale, cambiamenti della personalità, comportamenti inappropriati, aprassia costruttiva e asterissi; il grado 3 si caratterizza per sonnolenza, semi-stupor in risposta agli stimoli, confusione, grossolano disorientamento spazio-temporale e comportamenti bizzarri; il grado 4 corrisponde al coma epatico, condizione in cui il paziente non è responsivo agli stimoli (4). Il 30-45% dei pazienti con cirrosi e il 10-50% dei pazienti con TIPS sviluppano encefalopatia epatica manifesta (87). L'encefalopatia epatica rappresenta la complicanza che porta più frequentemente i pazienti a ripetuti ingressi ospedalieri e impatta in modo importante sulla qualità di vita non solo dei pazienti stessi, ma anche di chi se ne prende cura (90).

### **Danno renale acuto e sindrome epato-renale**

Il danno renale acuto (AKI) si riscontra fino al 30-50% dei pazienti ospedalizzati con cirrosi scompensata e si associa ad un'aumentata mortalità (91,92). L'AKI nei pazienti con cirrosi epatica viene definita da un aumento della creatinina maggiore o uguale a 0,3 mg/dL entro 48 ore o un aumento maggiore o uguale al 50% del valore di partenza entro 7 giorni (79). I fattori precipitanti che più comunemente si rendono responsabili dello sviluppo di AKI sono le infezioni batteriche, un sovradosaggio di diuretici, le emorragie gastrointestinali o l'utilizzo di farmaci nefrotossici (ad esempio i FANS). I pazienti affetti da cirrosi possono sviluppare un AKI per una molteplicità di cause: possono andare incontro ad un'AKI prerenale (causa più frequente di AKI nei pazienti con cirrosi ricoverati: fino al 68% dei casi), possono sviluppare una sindrome epatorenale (HRS) o possono sviluppare un AKI organica intrinseca o post-renale. La

HRS è un caso unico di insufficienza renale ritenuta tradizionalmente una forma funzionale, che si sviluppa in pazienti con cirrosi avanzata e si associa frequentemente ad altre complicanze della malattia (91). Non si presenta con specifici segni o sintomi clinici, ma è caratterizzata da una marcata riduzione del flusso ematico renale che esita in una riduzione del GFR (4). Dal punto di vista fisiopatologico, infatti, alla base dello sviluppo della HRS vi sarebbe l'instabilità emodinamica derivante dalla vasodilatazione splancnica: la HRS si verificherebbe come conseguenza della marcata riduzione della volemia efficace che avviene a seguito dei fenomeni vasodilatativi, i quali comportano un'inadeguata gittata cardiaca (93–96). L'instabilità emodinamica che ne risulta fa sì che eventuali ulteriori deplezioni di volume o eventi impattanti sull'emodinamica circolatoria possano fungere da fattori precipitanti per lo sviluppo di tale sindrome. La HRS fu classificata in origine in due differenti sottotipi clinici: HRS tipo 1, un'insufficienza renale rapidamente progressiva definita dal raddoppio della creatininemia con il raggiungimento di valori superiori a 2,5 mg/dL in meno di 2 settimane, condizione spesso precipitata da infezioni batteriche o, meno frequentemente, da emorragie gastrointestinali, da paracentesi con evacuazione di ampi volumi in assenza di somministrazione di albumina, eccessiva risposta ai diuretici e danno acuto da alcol, da farmaci o da virus (97–104); HRS tipo 2, caratterizzata da una disfunzione renale che non progredisce rapidamente e si associa ad ascite refrattaria, che rappresenta il principale problema clinico. A seguito della nuova definizione di AKI nei pazienti con cirrosi data dall'*International Club of Ascites* nel 2015, i termini HRS tipo 1 e HRS tipo 2 non sono più utilizzati: queste due entità attualmente prendono il nome di HRS-AKI (hepatorenal syndrome - acute kidney injury) e HRS-NAKI (hepatorenal syndrome – non acute kidney injury), quest'ultima a sua volta suddivisa in HRS-AKD (hepatorenal syndrome – acute kidney disease) e HRS-CKD (hepatorenal syndrome – chronic kidney disease) (4,91). I criteri diagnostici per queste due condizioni sono riportati nella tabella II, tratta da (91). È oggi noto che nella fisiopatologia che conduce allo sviluppo della HRS, in particolare della HRS-AKI, sia coinvolta in modo preponderante l'infiammazione sistemica: la traslocazione batterica patologica che si verifica nei pazienti affetti da cirrosi epatica è il principale

meccanismo attraverso il quale l'ipertensione portale induce le disfunzioni circolatorie caratteristiche per lo sviluppo di HRS, oltre che di PBS, come già discusso precedentemente (83). La traslocazione batterica porta all'attivazione delle cellule del sistema monocito-macrofagico da parte di PAMPs quali le endotossine e il DNA batterico, portando alla secrezione di citochine pro-infiammatorie quali TNF, IL-6 e IL-1 $\beta$  e di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (105). Questi eventi, oltre a poter determinare i fenomeni vasodilatativi che comportano l'ipoperfusione renale, hanno un impatto negativo diretto sulla funzionalità renale, conducendo di per sé ad una disfunzione renale causata da fenomeni di danno tubulare e apoptosi delle cellule epiteliali tubulari, eventi che si verificano anche in assenza di anomalie circolatorie e che, pertanto, suggeriscono che la fisiopatologia della HRS non debba coinvolgere necessariamente anomalie emodinamiche, ma possa essere legata esclusivamente all'infiammazione sistemica e alle sue conseguenze sulla funzionalità d'organo renale. I meccanismi che conducono allo sviluppo di una HRS-AKI sarebbero quindi molteplici: l'ipoperfusione renale, l'infiammazione sistemica e le vie di segnale ad essa connesse, il danno tubulare renale diretto e le alterazioni microvascolari renali. L'interpretazione tradizionale che aveva classificato la HRS come una forma funzionale di AKI viene quindi meno: la HRS, secondo questa nuova lettura fisiopatologica, rientrerebbe in uno spettro continuo di possibili danni renali che possono essere differenti da caso a caso e che possono essere prevalentemente di natura funzionale o invece essere associati a vari gradi di lesioni parenchimali, concetto che ha importanti ricadute sia prognostiche che terapeutiche (91).

**Tabella II. Nuova classificazione dei sottotipi di HRS.**

Classificazione precedente	Nuova classificazione	Criteri diagnostici
HRS tipo 1	HRS-AKI	a) Incremento assoluto della sCr $\geq 0,3$ mg/dl entro 48 ore <i>e/o</i> b) Output urinario $\leq 0,5$ ml/kg in $\geq 6$ ore <i>o</i> c) Incremento della sCr $\geq 50\%$ rispetto all'ultimo valore disponibile di sCr rilevato entro 3 mesi
HRS tipo 2	HRS-NAKI	HRS-AKD: a) GFR $< 60$ ml/min per $1,73$ m <sup>2</sup> per un tempo $< 3$ mesi in assenza di altre cause (strutturali) b) Incremento della sCr $< 50\%$ rispetto all'ultimo valore disponibile di sCr rilevato entro 3 mesi  HRS-CKD: a) eGFR $< 60$ ml/min per $1,73$ m <sup>2</sup> per un tempo $\geq 3$ mesi in assenza di altre cause (strutturali)
eGFR, filtrazione glomerulare stimata; sCr, creatinina sierica. Tratta da (91).		

### Infezioni batteriche nel paziente con cirrosi epatica

I pazienti con cirrosi epatica hanno un rischio di sepsi 2,6 volte più elevato rispetto ai pazienti senza malattia epatica. La prevalenza di infezioni batteriche in pazienti ricoverati in ospedale a causa della cirrosi è del 25-46% (106,107). Le infezioni batteriche si associano solitamente al manifestarsi di altre complicanze correlate alla cirrosi, quali l'encefalopatia epatica o i sanguinamenti gastrointestinali, e determinano frequentemente disfunzioni d'organo o insufficienze d'organo extraepatiche, che vanno a sommarsi alla disfunzione epatica dovuta alla cirrosi, configurandosi come uno dei principali trigger di AKI e ACLF in questi pazienti, oltre che una delle principali complicanze e cause di morte (84,108). Insieme alle infezioni del tratto urinario, la PBS è l'infezione più comune nei pazienti affetti da cirrosi. I pazienti con cirrosi epatica che hanno infezioni batteriche diverse dalla PBS possono mostrare anche solo alcuni dei seguenti reperti: segni di infiammazione sistemica (ad esempio febbre, leucocitosi, aumento della PCR, tachicardia), peggioramento della funzionalità epatica, encefalopatia epatica, AKI, sanguinamento gastrointestinale, shock. Un quadro



infettivo dovrebbe sempre essere escluso in tutti i pazienti che manifestino una complicità della cirrosi o che mostrino un peggioramento della funzionalità epatica (4). Il verificarsi di queste infezioni è influenzato da fattori genetici (ad esempio varianti genetiche a carico di geni implicati nella risposta immunitaria, quali NOD2 e TLR2) ed è facilitato dallo stato di immunodeficienza acquisita in cui versano questi pazienti (84,107). La cirrosi epatica si associa infatti a numerose anomalie che coinvolgono sia l'immunità innata che quella adattativa: si osservano in particolare una ridotta sintesi di proteine coinvolte nella risposta immunitaria, che riduce a sua volta la capacità battericida e fagocitica di macrofagi e neutrofili, e una leucopenia che coinvolge sia le cellule dell'immunità innata, sia i linfociti B e T, che non solo sono ridotti in numero, ma mostrano anche un'alterata funzione immunitaria (84,107,109).

### **Cirrosi e ACLF**

L'ACLF è una sindrome caratterizzata da un'elevata mortalità a 28 giorni che si sviluppa nei pazienti con un'epatopatia cronica che vanno incontro ad uno scompenso epatico acuto. È un evento che si associa a uno o più fattori precipitanti e che può essere accompagnato da un'insufficienza d'organo singola o multipla e da un'inflammazione sistemica di grado severo (108,110,111). L'ACLF si verifica in circa il 30% dei pazienti ospedalizzati a causa della cirrosi e si associa ad una prognosi peggiore (110,112). Le società scientifiche internazionali hanno proposto differenti definizioni di questa sindrome, che differiscono per il tipo di fattore precipitante (se epatico o extraepatico), per lo stadio della sottostante epatopatia cronica (se epatite cronica o cirrosi) e per l'inclusione o meno di insufficienze d'organo extraepatiche (113). La definizione più utilizzata e studiata è quella proposta dall'EASL-CLIF (European Association for the Study of the Liver – Chronic Liver Failure), basata su pazienti affetti da cirrosi e che considera dei precipitanti sia epatici che extraepatici, così come insufficienze d'organo sia epatica che extraepatiche. La diagnosi si basa su uno score chiamato CLIF-C OF, che considera la funzionalità epatica, renale, cerebrale e respiratoria, i parametri emocoagulativi e la circolazione sanguigna, permettendo di dividere i pazienti in 3 gruppi: ACLF di grado 1 (pazienti con insufficienza renale in assenza di altre

insufficienze d'organo o pazienti con un'altra insufficienza d'organo singola associata ad una disfunzione renale o cerebrale), ACLF di grado 2 (pazienti con due insufficienze d'organo) e ACLF di grado 3 (pazienti con tre o più insufficienze d'organo) (110,113). La mortalità a 28 giorni vede un importante aumento a seconda del grado di ACLF: va dal 22% del grado 1 al 32% del grado 2 fino al 77% del grado 3 (113). La fisiopatologia alla base dello sviluppo di tale sindrome deve ancora essere pienamente compresa, ma si pensa che l'ACLF non sia altro che l'estrema espressione dell'infiammazione sistemica che caratterizza i pazienti con cirrosi epatica, la stessa infiammazione sistemica che è alla base dello sviluppo degli episodi di scompenso epatico acuto (ovvero, che è alla base dello sviluppo delle complicanze della cirrosi) (65). L'infiammazione sistemica, infatti, mediante il rilascio di molecole pro-infiammatorie, si rende responsabile dell'ipoperfusione tissutale, della disfunzione mitocondriale e dei danni immuno-mediati che sarebbero alla base delle insufficienze d'organo che si osservano nell'ACLF (113). Si tratta di pazienti che possono e devono essere valutati per essere seguiti nelle unità di terapia intensiva senza ritardi per l'importante dinamicità che caratterizza questa sindrome, che può migliorare o risolversi così come peggiorare gravemente nel giro di pochi giorni, con un'attenzione particolare che dev'essere volta sia a gestire adeguatamente le insufficienze d'organo, sia a trattare l'evento precipitante (113,114). Il trapianto di fegato ha un buon esito e deve essere tenuto in considerazione al manifestarsi di questi quadri complessi non stratificando i pazienti per mezzo dei tradizionali score utilizzati per l'inserimento in lista d'attesa, bensì utilizzando degli score adeguati ai pazienti con ACLF, come il CLIF-C ACLF score, che ha dimostrato una maggiore accuratezza nel predire il decesso di questi pazienti rispetto al MELD, al MELD-Na, al Child-Pugh e al CLIF-C OF score. (113,115).

### **1.1.5 Diagnosi**

La cirrosi epatica progredisce spesso in modo silente fino a manifestarsi attraverso una delle sue complicanze, portando ad una diagnosi sintomatica di malattia; tuttavia, può anche essere individuata prima di causare dei sintomi veri e propri, ad esempio possono

esserci delle diagnosi incidentali, effettuate a seguito del riscontro di alterazioni degli enzimi epatici individuate in assenza di un precedente sospetto di epatopatia o mediante esami di imaging eseguiti per altri motivi, o delle diagnosi effettuate su pazienti già noti per un'epatopatia. Un paziente senza una storia di malattia epatica nota potrà essere sospettato e indagato sulla base di reperti quali l'evidenza di segni cutanei di malattia epatica, un fegato ingrandito e rigido alla palpazione o la presenza di fattori di rischio per lo sviluppo della malattia (116). Nei pazienti di nuovo riscontro è necessario procedere con una serie di accertamenti, in particolare è necessario:

- Quantificare il grado di fibrosi epatica: i mezzi per stimare il grado di fibrosi possono essere invasivi, come la biopsia epatica (gold standard per la valutazione della fibrosi epatica, ma che oggi trova indicazione soprattutto per determinare l'eziologia della malattia epatica in casi selezionati, non per stadare la fibrosi), o non invasivi, i quali si suddividono a loro volta in test ematochimici e test di imaging (4,117). Gli esami biochimici e l'ecografia hanno una bassa sensibilità e specificità (<60%) nel valutare la fibrosi epatica e non sono pertanto raccomandati per questo scopo (118,119). All'ecografia, tuttavia, possono essere evidenti dei segni precoci di cirrosi quali la disomogeneità parenchimale, l'irregolarità della superficie epatica, l'ipertrofia del lobo caudato o la splenomegalia secondaria all'ipertensione portale (116). Tuttavia, vi sono diversi indici che combinano vari marker (ad esempio il Fibrotest, il Fibrosis-4 index e il NAFLD Fibrosis Score) che sono in grado di stimare il grado della fibrosi e possono essere usati come test di screening in prima linea (4). Oltre a questi indici indiretti di fibrosi, vi sono dei metodi più diretti per studiare il grado di fibrosi, il più utilizzato dei quali è l'elastografia epatica, che è in grado di misurare l'elasticità del parenchima epatico attraverso la velocità di propagazione degli ultrasuoni, permettendo di determinare il grado di fibrosi epatica (117,120,121). Sensibilità e specificità della metodica nell'identificare correttamente la fibrosi di stadio 4 (cirrosi) sono rispettivamente del 83% e 89% (122). La fibrosi epatica è comunemente classificata in quattro stadi di severità crescente. Gli stadi 3 e 4 sono fortemente

associati a future morbidità e mortalità cirrosi-associate, rappresentando pertanto un punto cruciale della storia della malattia in cui intervenire per prevenire la progressione dell'epatopatia (123–128).

- Verificare la presenza di ipertensione portale: l'EGDS è la metodica di primo livello per valutare la presenza di ipertensione portale, in quanto permette di verificare la presenza di varici esofagee o gastriche e di quantificarne il rischio di sanguinamento. Dovrebbe essere sempre eseguito un esame endoscopico in un paziente con una nuova diagnosi di cirrosi per identificare i candidati ad una terapia profilattica primaria contro il sanguinamento variceale (4,116). Il gold standard per verificare la presenza di ipertensione portale è la misurazione dell'hepatic venous pressure gradient (HVPG), eseguita mediante cateterizzazione delle vene epatiche; si tratta però di una tecnica invasiva, che non può essere di uso routinario nella pratica clinica (129). Reperti suggestivi di ipertensione portale sono osservabili anche all'esame ecografico, come ad esempio la presenza di splenomegalia, la dilatazione o l'occlusione della vena porta, la visualizzazione di circoli collaterali (valutabili anche e soprattutto mediante la TC, che rappresenta il gold standard per la loro rilevazione) o la presenza di ascite (60,130,131).
- Determinare la causa o le cause alla base dell'epatopatia: come visto precedentemente, la cirrosi epatica può essere determinata da una molteplicità di cause che possono anche agire di concerto nel determinare l'epatopatia, sarà pertanto fondamentale individuare quali siano i fattori che hanno portato alla progressione della malattia in modo da poter agire in modo adeguato sugli agenti epatolesivi responsabili. Il trattamento delle cause dell'epatopatia dovrebbe essere preso in considerazione per tutti i pazienti con cirrosi epatica, a prescindere dallo stadio di malattia, perché il successo della terapia si associa ad una riduzione del rischio di scompenso epatico ed a maggiori possibilità di raggiungere una condizione ben compensata (79).

Questi fattori sono fortemente associati al rischio di progressione e allo sviluppo di complicanze della cirrosi, permettendo non solo di fare diagnosi, ma anche di programmare una terapia e un follow-up adeguati (4,79). A seguito della diagnosi, infatti, gli obiettivi saranno quelli di arrestare e invertire il processo evolutivo fibrotico (quando possibile) mediante il trattamento delle cause sottostanti, ritardare gli episodi di scompenso epatico, effettuare una sorveglianza per l'eventuale sviluppo di epatocarcinoma o di varici esofagee, gestire le complicanze, valutare la prognosi e valutare l'adeguatezza di un eventuale trapianto di fegato (4).

### **1.1.6 Prognosi**

Una prima distinzione tra i pazienti con cirrosi è quella che li suddivide in pazienti con cirrosi compensata, con un rischio di morte pari a 5 volte quello della popolazione generale, e pazienti con cirrosi scompensata, con un più alto rischio di mortalità, pari a 10 volte quello della popolazione generale (4). I pazienti con cirrosi compensata hanno una sopravvivenza mediana di 9-12 anni dalla diagnosi, che crolla a 2 anni in caso di cirrosi scompensata (132–134). È poi necessario tenere conto delle comorbidità presenti e della presenza di ipertensione portale, che si associa ad episodi di scompenso epatico e ad un maggior rischio di morte (135). Per una definizione prognostica più precisa si possono utilizzare la classificazione di Child-Pugh e il MELD (Model for End-stage Liver Disease) score, riportati nelle tabelle III e IV a pagina seguente. La classificazione di Child-Pugh suddivide i pazienti in tre classi, A, B e C, con prognosi progressivamente peggiore passando dalla classe A alla B alla C: la mortalità a 12 mesi è dello 0% per la classe Child A, del 20% per la classe Child B e del 55% per la classe Child C (136). Il MELD può raggiungere un valore compreso tra 6 e 40 e più alto è il valore risultante, maggiore è il rischio di mortalità. Il MELD-Na score include anche la sodiemia tra le variabili prese in considerazione, predittore indipendente di mortalità (137). Il MELD-Na score è utilizzato in numerose parti del mondo per selezionare ed allocare i pazienti nelle liste d'attesa per il trapianto di fegato (4).

**Tabella III. Classificazione di Child-Pugh.**

	<b>1 punto</b>	<b>2 punti</b>	<b>3 punti</b>
<b>Encefalopatia</b>	Assente	I e II grado	III e IV grado
<b>Ascite</b>	Assente	Lieve	Da moderata a refrattaria
<b>Bilirubina (mg/dl)</b>	<2,0	2,0-3,0	>3,0
<b>Albumina (g/dl)</b>	>3,5	2,8-3,5	<2,8
<b>INR</b>	<1,7	1,7-2,3	>2,3
<b>&lt;7 = Child A; 7-9 = Child B; &gt;9 = Child C</b>			
INR, International Normalized Ratio.			

**Tabella IV. MELD score e mortalità stimata a 3 mesi.**

<b><math>9,57 \times \ln(\text{Cr}) + 3,78 \times \ln(\text{bilirubina}) + 11,20 \ln(\text{INR}) + 6,43</math></b>					
<b>Punteggio</b>	$\leq 9$	10-19	20-29	30-39	40
<b>Mortalità</b>	1,9%	6,0%	19,6%	52,6%	71,3%
Cr, creatinina. Tratta da (138).					

## **1.2 Epatocarcinoma**

Il carcinoma epatocellulare (HCC) rende conto del 90% dei tumori primitivi del fegato e, ogni anno, l'1-4% dei pazienti con cirrosi epatica sviluppa un epatocarcinoma (139). La grande maggioranza dei casi di HCC si verifica in pazienti con malattia epatica cronica, nei quali la cirrosi rappresenta il principale fattore di rischio, indipendentemente dall'eziologia sottostante: infatti l'HCC insorge su una sottostante cirrosi epatica nell'80-90% dei casi (140,141). Qualsiasi condizione che comporti lo sviluppo di cirrosi epatica può potenzialmente rendersi responsabile dello sviluppo di HCC (141).

### **1.2.1 Epidemiologia**

Secondo le stime del 2020, i tumori del fegato sono la terza causa più comune di morte dovuta a neoplasia e sono al sesto posto per incidenza (142). Il sesso maschile ha un maggior rischio di sviluppare un HCC rispetto al sesso femminile: il rapporto di incidenza tra maschi e femmine è di 2,8:1 (143). Vale la pena notare che, nonostante sia solamente la nona neoplasia più comune nel sesso femminile, l'HCC rappresenta la quarta causa di morte cancro-correlata nelle donne (144). L'incidenza e la mortalità dell'HCC hanno un andamento crescente nel Nord America e in numerosi Paesi europei, mentre le regioni considerate tradizionalmente ad alto rischio, quali Cina e Giappone, stanno mostrando un andamento decrescente (143). In un'analisi che ha incluso tutti e cinquanta gli stati degli Stati Uniti è emerso che il tasso di incidenza dell'HCC aggiustato per età è aumentato da 4,4:100.000 nel 2000 a 6,7:100.000 nel 2012, con un incremento annuale del 4,5% tra il 2000 e il 2009, seguito da un rallentamento tra il 2010 e il 2012, anni nei quali si è osservato un incremento dello 0,7% (145). Nel 2020 nel mondo 905.700 persone hanno ricevuto una diagnosi e 830.200 sono morte a causa dell'HCC (146). Il numero di nuove diagnosi e decessi potrebbe aumentare fino a più del 55% tra il 2020 e il 2040 se l'attuale andamento non dovesse modificarsi (146).

### 1.2.2 Eziologia e fattori di rischio

A livello globale, le epatiti virali e l'epatopatia alcolica sono i principali fattori di rischio per lo sviluppo di HCC, anche se, considerando i paesi ad alto reddito, l'HCC associato a NAFLD risulta in crescita grazie alla crescente prevalenza delle malattie metaboliche (147–149); al contempo, la vaccinazione e la terapia per l'HBV, le campagne di prevenzione per la trasmissione sessuale e iatrogena di HBV e HCV e la disponibilità di farmaci antivirali efficaci contro l'HCV stanno riducendo i casi di epatopatia cronica virale, andando a ridurre la quota di HCC ad eziologia virale, anche se i nuovi casi di HCC attribuibili ad HBV e HCV sono comunque molti: nel 2018 il 54,5% e il 21,2% dei nuovi casi globali di HCC era attribuibile ad HBV e HCV rispettivamente (144,150–154). In Italia l'HCV rimane la principale causa di HCC, con il 43% dei casi, ma la sua rilevanza si è ridotta ed è destinata a diminuire ulteriormente con l'invecchiamento della popolazione nata in occasione del *baby boom*, nella quale l'HCV è circolato estensivamente fino agli anni '90, oltre che grazie ai nuovi DAA (153). L'AIH è responsabile di una ridotta percentuale di casi di HCC, essendo una patologia che ha un'incidenza annuale di 11-25:100.000 e solamente il 5-6% dei pazienti affetti va incontro allo sviluppo di HCC (155).

### Virus dell'epatite B

L'HBV è, come detto, un virus epatotropo il cui genoma ha la capacità di integrarsi nel genoma delle cellule infettate, fenomeno che consente una modulazione dell'espressione genica e che si riscontra nel 85-90% dei casi di HCC HBV-correlati (156–158). In particolare, tale integrazione genica può rendersi causativa dell'oncogenesi qualora il sito di integrazione sia vicino a geni come hTERT (human Telomerase Reverse Transcriptase) o altri geni coinvolti nella proliferazione, nel metabolismo e nel ciclo cellulare (158). Un ruolo importante, inoltre, viene svolto dalla proteina regolatoria virale HBx, che sarebbe coinvolta nella modulazione di vie di segnale oncogeniche (HBx, dando luogo alla formazione di un complesso p53-HBx, sopprime l'apoptosi cellulare mediata da p53 impedendone la localizzazione nucleare), nell'instabilità cromosomica, nella metilazione del DNA, nel determinare stress



ossidativo e nel favorire fenomeni angiogenici e di migrazione cellulare (159–162). Anche i microRNA (miRNA), in grado di praticare fenomeni di silenziamento genico, partecipano ai meccanismi oncogenici mediati dall'HBV(163). Ai meccanismi virali diretti si somma il logoramento tissutale mediato dal sistema immunitario nell'atto di contrastare l'infezione virale, che, come già visto nella trattazione precedente, funge da motore per i fenomeni di rimodellamento e fibrosi ed è alla base dell'evoluzione a cirrosi, la quale rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo di HCC (140). In ogni caso, circa il 30% degli HCC correlati ad HBV si sviluppano in pazienti privi di cirrosi epatica, dato che fa emergere l'importanza e il peso di questo agente eziologico nella capacità di portare allo sviluppo di HCC anche in assenza di cirrosi epatica (164).

### **Virus dell'epatite C**

L'infezione da parte dell'HCV scatena una risposta immunitaria che però risulta spesso inefficace nel contrastare il virus, che può dare luogo quindi ad un'infezione cronica, come precedentemente descritto. L'infezione cronica da HCV può determinare lo sviluppo di HCC attraverso lo sviluppo di fibrosi e cirrosi; la fibrosi è accelerata dal quadro di steatosi che si verifica per l'alterata omeostasi lipidica causata dall'HCV (soprattutto se genotipo 3). Allo sviluppo di epatocarcinoma correlato all'HCV contribuiscono anche numerosi miRNA e long non-coding RNA (lncRNA). Mentre l'HCC correlato ad HBV può insorgere in una buona percentuale di casi su un fegato in assenza di cirrosi, l'HCC correlato al virus dell'epatite C insorge soprattutto nei pazienti con una sottostante cirrosi, in un fegato che sia andato incontro ad importanti eventi necroinfiammatori, con danno, rigenerazione tissutale e fenomeni fibrotici diffusi (165). L'HCV, essendo un virus a RNA a singolo filamento, non possiede la capacità di integrarsi nel genoma dell'ospite; tuttavia, presenta in ogni caso un potenziale oncogenetico diretto, seppur inferiore rispetto ad HBV: la proteina core può aumentare l'attività della telomerasi, mentre le proteine NS3, NS4B e NS5A possono potenzialmente indurre fenomeni di carcinogenesi mediante l'interazione con promoters e proteine cellulari (166–168). L'incidenza di HCC in pazienti con infezione

cronica da HCV privi di cirrosi è del 4,4-10,6% (168). Il rischio di sviluppare un HCC in questi pazienti aumenta in caso di sesso maschile, età avanzata, livelli delle aminotransferasi e di  $\gamma$ -GT persistentemente elevati, steatosi epatica, diabete e abuso alcolico (169,170).

### **Epatopatia alcol-correlata**

Il rischio di sviluppare un tumore alcol-correlato è proporzionale al quantitativo di alcol ingerito. Il rischio di sviluppare un HCC aumenta del 46% per un consumo di 50 g/die di etanolo e del 66% per 100 g/die di etanolo rispetto agli individui che non assumono alcol (171). L'epatopatia alcol-correlata rende conto di circa il 30% dei casi di HCC, includendo i casi in cui l'HCC insorge in pazienti in cui coesistono altri fattori di rischio quali obesità, diabete o epatiti (172). L'alcol può portare allo sviluppo di HCC nel contesto di un'assunzione cronica, nella quale si assiste ad un'evoluzione dall'iniziale steatosi, quadro reversibile, a quadri di epatite alcolica cronica con successiva fibrosi, condizioni ancora potenzialmente reversibili nella fase iniziale se l'assunzione di alcol cessa, fino alla progressione ad un quadro di cirrosi, irreversibile e in grado di dare luogo allo sviluppo di HCC (163). Nonostante l'alcol non appaia come una causa maggiore di HCC nei pazienti privi di cirrosi epatica, esso dovrebbe in ogni caso essere considerato un serio fattore di rischio: l'alcol, infatti, può avere effetti genotossici diretti mediati dall'acetaldeide, dall'incremento della produzione di endotossine, dallo stress ossidativo e dall'infiammazione, oltre a rappresentare un fattore che potenzia il danno legato allo stress ossidativo e ai radicali liberi che si osserva ad esempio nei pazienti diabetici o con epatite C, portando ad una più rapida progressione dello sviluppo di HCC (173–177).

### **NAFLD**

Il 20% dei pazienti con NAFLD precoce evolve verso la NASH-cirrosi, condizione a partire dalla quale il 2,6% dei pazienti progredisce ad HCC (178). Nonostante le percentuali di progressione siano più basse rispetto a quelle relative alle altre eziologie, va considerato che il bacino di pazienti affetti da NAFLD è molto elevato e che si

prevede che i casi di NAFLD e l'incidenza di HCC NASH-correlato aumentino in modo molto significativo: prendendo come esempio gli Stati Uniti, vi sarà un incremento rispettivamente del 21% e del 137% tra il 2015 e il 2030 (179). Questo andamento rende la NAFLD la più veloce causa emergente di HCC negli Stati Uniti e in parte dei Paesi europei. In Italia la percentuale di casi di HCC attribuibili alla NAFLD si attesta attorno al 10-15% (180). Uno dei meccanismi che possono portare allo sviluppo di HCC NAFLD-correlato consiste nella risposta immunitaria disregolata che si verifica a livello epatico: in risposta al danno epatocitario legato all'alterata omeostasi lipidica si assiste al reclutamento di linfociti e cellule NK, che producono IFN- $\gamma$  e TNFSF14; anche segnali a partenza intestinale provocano l'attivazione della risposta immunitaria attraverso i TLR. Questi eventi portano all'attivazione delle cellule di Kupffer, che prendono parte alla cascata infiammatoria rilasciando citochine pro-infiammatorie. L'infiammazione cronica risultante può risultare poi nello sviluppo di HCC (163). È importante sottolineare come sia stata riportata una forte associazione tra NAFLD e sviluppo di HCC in assenza di cirrosi epatica: la patogenesi dell'HCC nel contesto della NAFLD, infatti, è (o quantomeno può essere) indipendente dallo sviluppo di cirrosi e l'HCC può insorgere in assenza di fibrosi e di infiammazione rilevabile istologicamente (181–183). I meccanismi coinvolti nello sviluppo di HCC hanno un'importante relazione con l'obesità ed il diabete, tant'è che la NAFLD può essere considerata, come già visto in precedenza anche alla luce della nuova definizione MAFLD, la manifestazione epatica di disfunzioni metaboliche (165,184). L'eccessivo tessuto adiposo contribuisce a generare uno stato di infiammazione sistemica di basso grado che si ritiene giocare un ruolo importante nello sviluppo dell'HCC (185). Gli altri fattori implicati nello sviluppo di HCC sono l'insulinoresistenza e l'iperinsulinemia compensatoria risultante, l'aumentato storage epatico di lipidi e la conseguente lipotossicità, i polimorfismi genetici a carico di PNPLA3, l'aumentato assorbimento del ferro, le alterazioni del microbiota intestinale e gli incrementati livelli di endotossina batterica messi in circolo a causa di alterazioni della permeabilità della mucosa intestinale (183). L'HCC NAFLD-correlato tende a presentarsi in pazienti più anziani rispetto all'HCC dovuto ad eziologia virale, tende ad essere diagnosticato ad

uno stadio più avanzato (a questo aspetto contribuisce il fatto che non esiste un protocollo di screening per pazienti con NAFLD ma senza cirrosi) ed è associato ad una sopravvivenza inferiore (180,186).

### **Aflatossine**

Le aflatossine sono delle micotossine prodotte da specie fungine quali l'*Aspergillus flavus* e l'*Aspergillus parasiticus*. Le principali contaminazioni che ne comportano l'ingestione riguardano il grano e le nocciole e avvengono durante il raccolto, il trasporto o lo stoccaggio. Si conoscono più di 20 aflatossine, ma la più importante è l'aflatossina B1, essendo quella caratterizzata dal più alto potenziale epato-carcinogeno (187). Le aflatossine sono epatotossine che possono causare un avvelenamento acuto o cronico: l'avvelenamento acuto comporta un'insufficienza epatica che può presentarsi con ittero, nausea e dolore addominale e può anche essere fatale. L'avvelenamento cronico è carcinogeno e i casi di HCC dovuti ad esso vedono la massima prevalenza nel Sud-est asiatico e nell'Africa Subsahariana, dove il clima favorisce la proliferazione fungina (163). L'azione oncogenica è dovuta a mutazioni a carico di p53 e a metaboliti genotossici dell'aflatossina (188,189). Al di là degli effetti puramente mutagenici, l'esposizione all'aflatossina è associata ad un aumentato rischio di cirrosi, la quale può infine esitare nello sviluppo di HCC (190). L'esposizione all'aflatossina e l'infezione da parte del virus dell'epatite B possono agire in modo sinergico, aumentando il rischio di HCC fino al 70% se comparato all'esposizione all'aflatossina o all'infezione da HBV presi singolarmente (191).

### **Predisposizione genetica**

Oltre ai fattori ambientali, anche alcuni fattori genetici giocano un ruolo nel determinare un aumento del rischio di HCC. Nella maggior parte dei casi, l'HCC rappresenta un esito secondario della sottostante condizione genetica che insorge in età adulta, ma queste modifiche genetiche possono anche fungere da fattori predisponenti e, generalmente, l'interazione con altri fattori di rischio secondari è essenziale nello sviluppo dell'HCC (163). La suscettibilità genetica allo sviluppo di HCC si osserva in

condizioni quali: deficit di  $\alpha$ 1-antitripsina, AIH, emocromatosi ereditaria, malattia di Wilson, malattie da accumulo di glicogeno, porfiria, tirosinemia tipo I (163,192).

### **1.2.3 Patogenesi molecolare**

La patogenesi dell'HCC è complessa e coinvolge multiple alterazioni molecolari e genetiche, tra cui la disregolazione del ciclo cellulare, anomalie nella metilazione del DNA, instabilità cromosomica, meccanismi di immunomodulazione, transizione epitelio-mesenchimale, aumento delle cellule staminali tumorali e disregolazione dei microRNA (193,194). Nonostante gli specifici meccanismi varino in base alla causa sottostante (come visto nei paragrafi precedenti), la sequenza tipica nello sviluppo dell'HCC comprende: danno epatico, infiammazione cronica, fibrosi, cirrosi e infine HCC. Si tratta di un processo lento che richiede una cronicità nell'esposizione all'agente eziologico, in modo che esso possa creare una condizione di infiammazione cronica che porti allo sviluppo dapprima di fibrosi, poi di cirrosi e infine dell'HCC (195). La cronicità dell'insulto epatico è necessaria anche qualora l'HCC insorga in un fegato senza cirrosi, in quanto anche gli step della carcinogenesi che avvengono in modo cirrosi-indipendente richiedono dei lunghi tempi biologici prima di esitare in una neoplasia. L'infiammazione cronica e la neoangiogenesi contribuiscono non solo alla patogenesi della cirrosi e dell'ipertensione portale, ma anche all'epatocarcinogenesi e alla progressione tumorale (196). Sembrerebbe esserci un importante collegamento tra l'ipertensione portale e l'insorgenza di HCC: la presenza di CSPH è predittiva dell'insorgenza di HCC indipendentemente dalla gravità della cirrosi sottostante (135,197). Inoltre, si consideri che l'HCC può determinare un aumento della pressione portale a causa della presenza di shunt arterovenosi intra-tumorali e a causa dell'alterazione dell'architettura epatica. L'HCC può ulteriormente contribuire all'ipertensione portale in caso di invasione vascolare della vena porta e/o dei suoi rami, esponendo il paziente ad un aumentato rischio di sanguinamento da varici (196).

Il processo che porta allo sviluppo dell'HCC include mutazioni somatiche e aberrazioni cromosomiche. Le mutazioni del promotore di TERT, sito in cui il genoma di HBV si

integra ricorrentemente, sono le alterazioni genetiche più frequenti, riscontrabili approssimativamente nel 60% dei casi. Esse possono essere rilevate già nei noduli displastici (198). Altre mutazioni di rilievo possono riguardare p53 (30% dei casi), la via di WNT (CTNNB1 e AXIN1, rispettivamente nel 30% e 10% dei casi), o geni implicati nel rimodellamento della cromatina (ARID1A e ARID2, rispettivamente nel 10% e 5% dei casi) (199). L'HCC è tra i tumori solidi con il minor numero di mutazioni somatiche che possono essere target di terapie molecolari specifiche e nella pratica clinica non viene ricercata e utilizzata nessuna mutazione per predire una risposta terapeutica (199,200). Pazienti con HCC allo stesso stadio clinico possono avere differenti sottotipi molecolari; questi sottotipi correlano con le caratteristiche cliniche, ma non sono utilizzati routinariamente nella pratica clinica. Tali sottotipi possono essere suddivisi in due classi principali: la classe proliferativa e la classe non proliferativa (192). I tumori appartenenti alla classe proliferativa, che sono più comunemente HBV-correlati, sono caratterizzati da caratteristiche molecolari e istologiche che rispecchiano un comportamento clinico aggressivo da parte della neoplasia. Questi HCC sono contrassegnati da una *firma genetica* associata ad una prognosi peggiore, con mutazioni di p53 e instabilità cromosomica, scarsa differenziazione cellulare, alti livelli di  $\alpha$ -fetoproteina (AFP) e peggiore outcome clinico. Gli HCC appartenenti alla classe non proliferativa, invece, presentano più frequentemente mutazioni di CTNNB1 e un'espressione genica vicina a quella dei normali epatociti. In genere si tratta di HCC ad eziologia alcolica o HCV-correlata, di basso grado e che mostrano una bassa frequenza di invasione vascolare, associati ad un outcome clinico migliore (199).

#### **1.2.4 Sorveglianza e diagnosi**

La sorveglianza per l'HCC ha lo scopo di diagnosticare tumori ad uno stadio precoce, incrementando la possibilità di ricorrere a trattamenti curativi ed aumentare la sopravvivenza (199). La sorveglianza è diretta ai pazienti con cirrosi, a prescindere dall'eziologia sottostante, nei quali l'incidenza annuale di HCC è superiore all'1,5%, dato che certifica la costo-efficacia della sorveglianza in questi pazienti (201). Sono

esclusi dalla sorveglianza i pazienti con cirrosi e insufficienza epatica avanzata non eleggibili a trattamenti curativi; tale esclusione non si applica, però, ai pazienti candidati a trapianto di fegato come conseguenza della disfunzione epatica: in questo caso, l'obiettivo della sorveglianza è quello di assicurarsi che un eventuale HCC non si sviluppi e progredisca a tal punto da precludere il trapianto (199). Oltre ai pazienti affetti da cirrosi, dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza anche i pazienti con epatopatia cronica non cirrotica ad alto rischio di sviluppo di HCC: sono disponibili degli score che permettono di quantificare il rischio di HCC in pazienti con infezione cronica da HBV per decidere se sottoporre o meno un paziente alla sorveglianza. Tali score tengono conto delle condizioni che aumentano il rischio di HCC, quali il sesso maschile, l'età, la presenza di fibrosi, l'elevata replicazione virale, il genotipo C e la familiarità per HCC (202); i pazienti con infezione cronica da HCV e fibrosi avanzata (definita dal sistema Metavir come una fibrosi di grado F3 o superiore su una scala da F0 a F4) hanno un rischio sufficientemente alto da essere sottoposti anch'essi a sorveglianza (199). Il metodo raccomandato per effettuare questa sorveglianza consiste nell'effettuare un'ecografia addominale ogni 6 mesi in associazione o meno alla misurazione dei livelli sierici di AFP. Si tratta di un metodo di indagine operatore-dipendente, che mostra una sensibilità tra il 47 e l'84% e una specificità superiore al 90% (203). Tuttavia, sta aumentando l'interesse verso altre metodiche con cui effettuare la sorveglianza sulla spinta dell'evidenza che, anche quando utilizzate in associazione, l'ecografia e l'AFP non riescono ad individuare circa un terzo degli HCC in stadio *early* (203). Altri fattori che indicano la necessità di studiare nuovi metodi per effettuare la sorveglianza sono il fatto che l'ecografia sia una metodica operatore-dipendente e che ci possa essere una visualizzazione problematica o quantomeno limitata in pazienti obesi o con cirrosi ad eziologia non virale: visto l'incremento degli HCC dovuti all'alcol e alla NAFLD, l'efficacia e l'adeguatezza della sorveglianza ecografica potrebbero diminuire nel corso del tempo, evidenziando la necessità di valutare l'utilizzo di metodiche differenti, quali la TC e la RM o la valutazione dei livelli di alcuni nuovi biomarker circolanti (204,205). L'utilizzo della TC a basso dosaggio è stato messo a confronto con l'ecografia nello studio (206), dimostrando un

importante incremento della sensibilità per gli HCC in stadio *very early* (82% vs 18%,  $P < 0,001$ ), mentre non si osserva una differenza statisticamente significativa nell'individuazione degli HCC in stadio *early* (86% vs 57%,  $P = 0,13$ ). A frenare l'entusiasmo per la sorveglianza basata sull'utilizzo della TC contribuiscono anche le preoccupazioni riguardanti l'esposizione alle radiazioni e i possibili danni legati all'utilizzo del mezzo di contrasto (205). È stato effettuato anche uno studio che ha messo a confronto la RM con l'ecografia (207), il quale ha mostrato sia una maggiore sensibilità (86% vs 26%,  $P < 0,001$ ), sia una maggiore specificità (97% vs 94%,  $P = 0,004$ ) della RM nell'individuare gli HCC in stadio *early*. Nonostante la RM sia considerata una metodica d'indagine sicura, questi dati richiedono una validazione in una popolazione occidentale, che non abbia HBV come principale agente eziologico. Altri aspetti che devono essere chiariti riguardano la disponibilità dei macchinari, il valore predittivo positivo, l'accettazione dell'indagine da parte dei pazienti e la costo-efficacia. L'esecuzione di una RM richiede delle tempistiche lunghe, ma questo problema può essere mitigato grazie ai protocolli di RM abbreviata, che possono ridurre il tempo richiesto da 45 minuti a circa 15 minuti, mantenendo comunque una buona sensibilità (86%) e specificità (94.96%), ma anche questo aspetto dev'essere approfondito poiché queste caratteristiche potrebbero essere state sovrastimate essendo stati inclusi dei pazienti senza cirrosi (205,208). Per quanto riguarda i biomarker circolanti, nonostante ve ne siano molti di emergenti (ad esempio AFP-L3, DCP e GALAD), l'eterogeneità all'interno e tra i noduli di HCC ne limita la potenziale accuratezza se presi singolarmente, il che sembrerebbe rendere necessario l'utilizzo di pannelli che permettano di saggiare biomarker multipli.

Dal punto di vista diagnostico, l'HCC può essere individuato attraverso le tecniche di imaging grazie alla transizione del tipo di vascolarizzazione che si osserva nel corso dei vari step dell'epatocarcinogenesi. In particolare, si assiste ad una graduale modificazione del tipo di apporto sanguigno intranodulare: mentre i noduli benigni sono riforniti per la maggior parte dai rami del sistema portale, con il progredire della malignità si assiste allo sviluppo di un'anomala arterializzazione tumorale, ovvero si



genera una vascolarizzazione arteriosa propria del nodulo. Si assiste quindi all'aumento progressivo della vascolarizzazione arteriosa tumorale a discapito della vascolarizzazione portale, con un andamento che segue il grado del tumore: l'apporto di sangue portale decresce all'aumentare del grado del tumore, fino a scomparire quando il tumore arriva ad essere moderatamente differenziato, grado nel quale l'apporto sanguigno è esclusivamente arterioso. Un ruolo critico in questo processo è svolto da VEGF, secreto dalle cellule tumorali stesse (209). Queste modifiche nell'apporto vascolare si traducono nel tipico pattern che queste lesioni presentano quando indagate mediante TC o RM eseguite con mezzo di contrasto: si osserva un iperenhancement in fase arteriosa seguito da un wash-out in fase venosa o tardiva. Questo pattern ha una sensibilità del 66-82% e una specificità superiore al 90% nell'individuare correttamente un HCC in pazienti con cirrosi e noduli di dimensioni superiori ad 1 cm di diametro (210). In centri specializzati (soprattutto in Europa e Asia) si utilizza anche l'ecografia con mezzo di contrasto per caratterizzare i noduli epatici, anche se il suo preciso ruolo diagnostico deve ancora essere indagato e definito. Per giungere alla diagnosi in caso di noduli che mostrino un pattern non conclusivo all'imaging o per noduli che si presentino su un fegato senza cirrosi si ricorre all'esecuzione di una biopsia (199). I pazienti con cirrosi e con noduli di dimensioni inferiori a 1 cm di diametro dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza ecografica ogni 3-4 mesi e, qualora le dimensioni del nodulo rimangano stabili dopo 12 mesi, dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di tornare ad una sorveglianza ecografica semestrale convenzionale.

### **1.2.5 Stadiazione, prognosi e terapia**

Dato che nella maggior parte dei pazienti l'HCC insorge su un fegato compromesso, prima di decidere come trattare l'HCC va valutato attentamente il rapporto rischi/benefici. La complessità di gestire questi pazienti richiede un approccio multidisciplinare, con esperti di epatologia, chirurgia epatobiliare, anatomia patologica, oncologia, radiologia (sia diagnostica che interventistica) e assistenza infermieristica specializzata. Per una stima adeguata della sopravvivenza, la

stadiazione deve tenere conto di numerosi parametri, tra cui il carico di malattia tumorale, la gravità della disfunzione epatica e il performance status (PS) (199). Il sistema di stadiazione più utilizzato si basa sull'algoritmo BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), che fu introdotto nel 1999 e il cui ultimo aggiornamento risale al 2022 (211–213). In questo algoritmo i pazienti vengono classificati in 5 stadi (0, A, B, C, D) e per ciascuno di essi è indicato il trattamento raccomandato. Il BCLC considera numerosi parametri: la funzionalità epatica, il PS del paziente (la cui valutazione dovrebbe basarsi sui sintomi legati all'HCC, non sui sintomi del paziente precedenti alla diagnosi di tumore e, quindi, legati invece alle comorbidità pre-esistenti; questa differenziazione può essere complessa da valutare se l'alterazione del PS è correlata alla disfunzione epatica, che può essere o meno legata all'HCC), il carico di malattia tumorale (numero e dimensione dei noduli), lo stadio dell'epatopatia (presenza di ipertensione portale significativa, livelli di bilirubina). La classificazione di Child-Pugh, un tempo parte dell'algoritmo, fu ritenuta fonte di valutazioni soggettive e, quindi, non in grado di descrivere adeguatamente la funzione di riserva epatica, tanto che già nella versione precedente all'ultimo aggiornamento era stata abbandonata; tuttavia, con l'ultima implementazione del BCLC nel 2022 si è deciso di basare la stima della funzionalità epatica e la prognosi del paziente su una combinazione di valutazioni, in particolare si considerano i livelli di AFP, l'ALBI (albumina-bilirubina) score, il Child-Pugh e il MELD (199,213,214). Questi hanno sicuramente un impatto dal punto di vista prognostico, ma non precludono ai pazienti di ottenere beneficio dal trattamento se il grado della disfunzione epatica non oltrepassa dei prestabiliti criteri di selezione per un outcome ottimale. Un precedente episodio di emorragia variceale riflette una sottostante epatopatia avanzata con CSPH e risulta rilevante per definire le indicazioni terapeutiche: la presenza di CSPH, infatti, così come l'aumento dei livelli di bilirubina, rappresentano delle controindicazioni alla resezione epatica, risultando quindi parametri molto importanti da considerare in questi pazienti; si consideri inoltre che la coesistenza di HCC e CSPH è associata ad una peggiore prognosi nei pazienti con cirrosi e che lo screening e il trattamento dell'ipertensione portale sono di primaria importanza per prevenire l'insorgere di complicanze in questi pazienti (196,213,215).

Nella pratica clinica la valutazione dei pazienti non si basa esclusivamente sull'algoritmo BCLC, ma si avvale simultaneamente di un approccio personalizzato multidisciplinare che tiene conto dell'estensione del tumore e del carico di malattia, dello stato nutrizionale, nelle comorbidità, della fragilità, dell'età, dello status sociale e dei valori e degli ideali dei pazienti. L'approccio multidisciplinare è fondamentale dalla diagnosi iniziale e dalla stadiazione per arrivare a definire la migliore strategia terapeutica sia iniziale, sia sequenziale. Dunque, il processo decisionale e le raccomandazioni terapeutiche non dovrebbero essere il risultato di valutazioni isolate, bensì dovrebbero basarsi sulla complessa integrazione di competenze e conoscenze diverse (213). La profilazione genetica e molecolare del tumore non è ancora in grado di predire l'outcome e il rischio di ricorrenza dopo trattamento chirurgico o ablativo, così come non è utilizzabile per individuare la migliore opzione terapeutica (216,217).

### **Sistema di stadiazione BCLC e trattamento**

L'algoritmo BCLC, come anticipato in precedenza, permette di inquadrare i pazienti non solo dal punto di vista prognostico, ma anche terapeutico, associando a ciascuno stadio di malattia il trattamento raccomandato, secondo un approccio definito gerarchia di stadio (*stage hierarchy*), ovvero la scelta del trattamento viene determinata dallo stadio della malattia (218). Bisogna tuttavia considerare che il trattamento raccomandato dal BCLC non è mandatorio: la decisione finale, infatti, non è frutto di un percorso semplificato basato sui soli parametri considerati dal BCLC, ma è il risultato di una valutazione di più ampio respiro che ha alla base la multidisciplinarietà e che permette di intraprendere un percorso terapeutico che emerge da un'analisi olistica del paziente. L'approccio multidisciplinare, infatti, permette di superare la rigidità del BCLC e può esitare, ad esempio, nel *treatment stage migration (TSM)*: lo specifico profilo di un paziente può indurre a raccomandare un trattamento che sarebbe considerato la priorità per pazienti ad uno stadio differente da quello del paziente in questione. Inizialmente con TSM si faceva riferimento alla pratica di effettuare su un paziente con HCC il trattamento raccomandato per un HCC allo stadio più avanzato di quello del paziente qualora le caratteristiche del tumore o del paziente non

permettessero di effettuare il trattamento raccomandato per quello stadio, ma nelle linee guida EASL 2018 è stata messa in luce la bi-direzionalità della migrazione, ovvero la possibilità di scegliere per il paziente non solo la terapia raccomandata per lo stadio successivo, ma anche quella per lo stadio precedente qualora il profilo del paziente ne indichi l'appropriatezza (213,218,219). Lo stadio fine a sé stesso non dovrebbe quindi dettare la scelta terapeutica, in quanto si tratterebbe di una semplificazione che porterebbe alcuni pazienti ad essere sotto-trattati e altri ad essere sovra-trattati. Alla gerarchia di stadio si dovrebbe preferire la gerarchia terapeutica (*therapeutic hierarchy*), nella quale la scelta del trattamento è completamente o parzialmente indipendente dallo stadio dell'HCC. Questo approccio si fonda sull'utilizzo di un'unica scala gerarchica dei trattamenti (in ordine di efficacia: trapianto di fegato, resezione epatica, ablazione, terapie intra-arteriose, terapia sistemica, best supportive care) sviluppata sulla base dei benefici di sopravvivenza osservati nella pratica clinica in centri specializzati e permette di ovviare ad uno dei principali limiti del BCLC, ovvero il fatto che all'interno di un singolo stadio possono essere raggruppati pazienti molto diversi tra loro (soprattutto negli stadi B e C), il che rende inadeguato il raccomandare lo stesso tipo di trattamento a tutti i pazienti che rientrano in un determinato stadio. L'approccio della gerarchia terapeutica permette una maggiore fluidità e porta a chiedersi per ciascun paziente se la terapia più efficace sia applicabile e, qualora non lo sia, si passa a considerare come alternativa la terapia successiva all'interno della gerarchia, raggiungendo il duplice vantaggio di prevenire il sotto-trattamento e, al contempo, di evitare il sovra-trattamento, anche grazie a tutte le competenze messe in gioco dalla gestione multidisciplinare, che consentono di assegnare al paziente il trattamento più adeguato sia in termini di efficacia, sia in termini di sicurezza (218). La scelta del trattamento, quindi, non è secondaria alla determinazione dello stadio: stadiazione e terapia vengono determinati in parallelo sulla base della gravità della malattia epatica, dello status clinico del paziente e del carico di malattia tumorale, con le dovute considerazioni riguardanti la fattibilità dell'approccio terapeutico considerato (ad esempio la resecabilità o meno del tumore), i costi, la disponibilità di risorse, le aspettative del paziente e la qualità di vita. La

versione più aggiornata del BCLC è riportata in *figura 1*, tratta da (213). Gli interventi di resezione, ablazione e trapianto hanno intento curativo, mentre la TACE (transarterial chemoembolization), la terapia sistemica e la BSC (best supportive care) sono terapie palliative con beneficio sulla sopravvivenza.

### **ALBI grade**

L'ALBI grade (grado Albumina-Bilirubina) rappresenta una misura alternativa della funzione di riserva epatica rispetto allo score di Child Pugh che, a differenza di quest'ultimo, risulta più oggettiva e riproducibile. In particolare, mentre nel Child Pugh due componenti di fondamentale importanza, l'encefalopatia epatica e l'ascite, sono parametri clinici e non standardizzati e la cui gravità può variare con l'uso di lattulosio e diuretici e i cut-off degli altri tre parametri (albumina, bilirubina e INR) sono stati definiti in modo arbitrario basandosi sulla mortalità operatoria, con applicabilità non determinata sui pazienti in cui l'HCC insorge in assenza di cirrosi epatica, nell'ALBI grade vengono considerati due parametri oggettivi, ovvero i livelli ematici di albumina e bilirubina, che sono associati indipendentemente alla sopravvivenza globale e permettono di identificare tre gradi di disfunzione epatica (1, 2 e 3) a seconda che il risultato della formula  $[\log_{10} \text{bilirubina } (\mu\text{mol/L}) \times 0.66] + [\text{albumina } (\text{g/L}) \times -0.085]$  sia  $\leq -2,60$ , tra  $-2,60$  e  $-1,39$  e  $> -1,39$  rispettivamente (132,214). L'ALBI grade fu creato specificamente per stimare la funzionalità epatica in pazienti con HCC, anche se il suo utilizzo si è progressivamente esteso alla valutazione prognostica delle epatopatie croniche in generale, dimostrando di essere molto accurato nella valutazione prognostica in pazienti con tutti i tipi e tutti gli stadi di epatopatia cronica, e, in alcuni casi, anche di patologie non riguardanti il fegato, tra cui tumori extraepatici (ad esempio tumori pancreatici, colici, gastrici, colangiocarcinomi e tumori cerebrali) e condizioni non tumorali quali l'insufficienza cardiaca, la pancreatite acuta e la dissezione aortica (220,221). Rimanendo nel contesto epatologico, l'ALBI grade permette di identificare differenti sottogruppi di pazienti con diverse prognosi all'interno dei vari stadi del BCLC e delle diverse classi del Child Pugh, il che lo rende molto utile come predittore complementare e aggiuntivo, in grado di dare un'ulteriore

specificità nella definizione dello status e della prognosi dei singoli pazienti, oltre a permettere di ottimizzare la strategia terapeutica, ad esempio aiutando ad individuare i pazienti ideali per essere candidati a successive linee di terapia nel caso in cui la prima linea fallisca (214).



## 2 EPATOCARCINOMA E COMPLICANZE DELLA CIRROSI EPATICA

Nel capitolo precedente è stata messa in luce la complessa relazione tra la cirrosi epatica, l'ipertensione portale e lo sviluppo di complicanze cirrosi-correlate. L'HCC occupa un posto particolare tra le complicanze della cirrosi: la sua insorgenza non è considerata un episodio di scompensazione della malattia epatica (mentre tale interpretazione è valida per le altre complicanze), bensì un ulteriore step evolutivo della malattia epatica stessa, il cui sviluppo è in grado di modificare in modo significativo la storia naturale della cirrosi (4,199,222–224). Rimane tuttavia da chiedersi se l'insorgenza di HCC abbia delle conseguenze sullo sviluppo delle altre complicanze della cirrosi, la cui comparsa sancisce il passaggio da una cirrosi epatica compensata ad una cirrosi epatica scompensata. Per quanto possa sembrare razionale che l'HCC rivesta un qualche ruolo nel manifestarsi degli episodi di scompensazione della cirrosi, vista anche la relazione che intercorre tra HCC e ipertensione portale, al momento non è noto se e quanto la presenza di HCC incida sullo sviluppo delle complicanze: l'epatocarcinoma, infatti, non è mai stato considerato un marker di scompensazione della malattia epatica (224). Per quanto riguarda l'ascite, è noto che essa possa svilupparsi sia come conseguenza della cirrosi, sia a causa di fattori tumorali (l'ascite può infatti associarsi a grandi masse tumorali o ad HCC con invasione vascolare, configurandosi quindi non solo come un indicatore del deterioramento della funzionalità epatica, ma anche come un segnale di progressione della neoplasia) (196,225). Tuttavia, non è stata mai indagata l'entità dell'impatto dell'epatocarcinoma sullo sviluppo di scompensazione ascitica. Allo stesso modo, è noto che l'HCC può contribuire allo sviluppo di ipertensione portale, ma non è noto quale sia il risvolto clinico di tale contributo in termini di sviluppo di complicanze (196). Il nostro interesse si è quindi proiettato ad indagare se la plausibilità della relazione tra HCC e sviluppo di complicanze della cirrosi abbia un effettivo riscontro clinico e quale sia il peso dell'HCC nella transizione da una cirrosi compensata ad una cirrosi scompensata.



### **3 SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo del nostro studio è quello di indagare quale sia l'impatto dell'HCC sullo sviluppo delle complicanze cliniche della cirrosi, in particolare sullo sviluppo di scompenso ascitico e ascite refrattaria, PBS, HRS, encefalopatia epatica ed emorragie digestive legate all'ipertensione portale.

## 4 MATERIALI E METODI

### 4.1 Disegno dello studio

Il disegno dello studio è retrospettivo monocentrico. I dati della popolazione in esame sono stati raccolti attraverso la consultazione delle cartelle cliniche dei pazienti seguiti presso l'ambulatorio integrato del Centro Regionale delle Malattie di Fegato (UOC Clinica Medica 5) dell'Azienda Ospedale – Università di Padova. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: pazienti affetti da cirrosi epatica e HCC e pazienti affetti solamente da cirrosi epatica, in assenza di HCC. I pazienti con HCC sono stati ulteriormente suddivisi in pazienti affetti solamente da cirrosi al momento dell'inclusione, ma che nel corso del follow-up hanno sviluppato un HCC, e pazienti affetti da cirrosi epatica la cui inclusione ha coinciso con la diagnosi di HCC.

### 4.2 Pazienti e follow-up

La popolazione di pazienti presa in considerazione è stata seguita, come detto, presso l'ambulatorio integrato epatologico. Si tratta di un sistema di assistenza specializzata per i pazienti ambulatoriali affetti da cirrosi epatica che si basa: sull'attività integrata di un team nel contesto dell'unità ospedaliera dedicata ai pazienti ambulatoriali che include epatologi, assistenza infermieristica dedicata e medici in formazione; sulla possibilità di studiare i pazienti attraverso tutti i parametri laboratoristici richiesti e procedure strumentali eseguite in tempo reale; sull'abilità di condividere le valutazioni riguardanti la gestione del paziente nella sua interezza, inclusa una pianificazione a lungo termine che tenga conto dei possibili sviluppi della patologia, con il medico di medicina generale. Inoltre, si compone anche di un Day Hospital, riservato ai pazienti che necessitino di procedure invasive quali paracentesi, legatura di varici esofagee o trasfusioni di sangue. L'insieme di queste attività messe a disposizione del paziente costituisce il cosiddetto *Care management program*, un programma di assistenza dedicato ai pazienti ambulatoriali con cirrosi che consente di seguirli in modo puntuale e di rispondere alle necessità che possono presentarsi con l'evolvere dell'epatopatia.

Questo modello di assistenza si associa ad una riduzione significativa della mortalità a 12 mesi (e in particolare quella relativa alla malattia epatica) rispetto al modello standard, in cui la gestione del paziente è affidata al medico di medicina generale (senza la disponibilità di dati laboratoristici e/o di poter eseguire procedure strumentali in tempo reale), supportato da eventuali visite specialistiche su richiesta: i pazienti seguiti secondo il modello standard hanno mostrato una mortalità quasi 3,7 volte superiore rispetto al gruppo di pazienti seguiti secondo i principi del *Care management program* (226).

La popolazione in esame si compone di 876 pazienti affetti da cirrosi, dei quali 258 con HCC e 618 senza HCC. I criteri di inclusione sono:

- Cirrosi epatica diagnosticata su base clinica o istologica secondo le linee guida internazionali (4);
- HCC diagnosticato mediante esami di imaging (RM o TC) o su base istologica secondo le linee guida internazionali (199).

I criteri di esclusione sono:

- Diagnosi di una neoplasia epatica diversa dall'HCC;
- Diagnosi di HCC su fegato espantato: HCC con le caratteristiche dell'incidentaloma riscontrato in contesto trapiantologico;
- Dati di imaging e bioumorali alla diagnosi assenti: pazienti giunti all'attenzione dell'ambulatorio integrato dopo aver già effettuato almeno un trattamento per l'HCC in altra sede e la cui documentazione precedente non sia disponibile;
- Pazienti con diagnosi di HCC effettuata presso l'ambulatorio integrato, ma il cui follow-up è stato successivamente effettuato in un'altra sede.

I pazienti inclusi sono stati monitorati attraverso un follow-up semestrale (come da linee guida EASL) e sono stati seguiti fino alla data del decesso o del trapianto di fegato o, in assenza di uno di questi due eventi, fino al 31 dicembre 2022 o fino alla data in cui è avvenuto l'ultimo controllo ambulatoriale (in caso di interruzione del follow-up). Ad ogni controllo i pazienti sono stati rivalutati dal punto di vista clinico, bioumorale

ed ecografico, con l'aggiunta di eventuali esami (di imaging, endoscopici o istologici) o consulenze ulteriori sulla base delle valutazioni e delle decisioni degli specialisti nel contesto della gestione multidisciplinare. Ciascun paziente è stato adeguatamente trattato in base all'eziologia sottostante ed ha ricevuto cure e supporto suppletivi od è stato sottoposto a procedure invasive (ad esempio paracentesi o legatura di varici) sulla base delle necessità imposte dall'evoluzione della patologia epatica e dal presentarsi delle sue complicanze. I trattamenti intrapresi per l'HCC sono stati stabiliti rispettando l'approccio multidisciplinare esposto in precedenza. I dati e le informazioni cliniche sono stati raccolti in un periodo compreso tra gennaio 2000 e dicembre 2022. Il tempo mediano di follow-up è di 33 mesi.

### **4.3 Variabili**

Per i pazienti affetti da cirrosi epatica ma privi di HCC al momento dell'inclusione sono state valutate le seguenti variabili:

- Demografiche: età all'inclusione, sesso, BMI;
- Relative all'epatopatia: eziologia della cirrosi e compresenza o meno di diabete mellito di tipo 2, presenza ed entità dell'ascite alla diagnosi, precedenti episodi di scompenso (ascite, emorragie digestive legate all'ipertensione portale, encefalopatia), score prognostici (Child-Pugh, MELD, MELD-Na), presenza e gravità delle varici esofagee, presenza e tipologia di circoli collaterali, diametro della milza;
- Laboratoristiche: sono stati valutati alla diagnosi di cirrosi i valori ematici di creatinina, leucociti, emoglobina, piastrine, albumina, bilirubina, INR, sodio;
- Relative al follow-up e allo scopo dello studio: è stato valutato il presentarsi di PBS, HRS, scompenso ascitico, ascite refrattaria, encefalopatia epatica e emorragie digestive correlate all'ipertensione portale.

In questi pazienti sono stati poi valutati: l'insorgenza di un eventuale HCC, l'essere andati o meno incontro a trapianto e il presentarsi o meno dell'evento "decesso".

Per i pazienti che hanno sviluppato un HCC nel corso del follow-up e per i pazienti che sono stati inclusi nello studio al momento della diagnosi di HCC sono state prese in considerazione le seguenti variabili:

- Demografiche: età alla diagnosi di HCC, sesso, BMI;
- Relative all'epatopatia: ECOG-PS, eziologia e compresenza o meno di diabete mellito di tipo 2 e/o di ipertensione arteriosa, tipo di diagnosi dell'HCC (casuale, sintomatica o raggiunta in pazienti soggetti a sorveglianza), numero e dimensione massima dei noduli, presenza ed entità dell'ascite alla diagnosi, presenza di encefalopatia alla diagnosi, precedenti episodi di scompenso (ascite, emorragie digestive legate all'ipertensione portale, encefalopatia), score prognostici (Child-Pugh, MELD, MELD-Na, ALBI grade), stadio BCLC, presenza e gravità delle varici esofagee, presenza e tipologia di circoli collaterali, diametro della milza, presenza di metastasi, presenza di trombosi portale (neoplastica o non neoplastica), invasione vascolare, tipo di trattamento/i effettuato/i;
- Laboratoristiche: sono stati valutati alla diagnosi di HCC i valori ematici di emoglobina, piastrine, leucociti, neutrofili, linfociti, INR, sodio, creatinina, bilirubina, AST, ALT, GGT, ALP, albumina, colesterolo totale, LDL-C, HDL-C, trigliceridi, HbA1c, AFP;
- Relative al follow-up e allo scopo dello studio: è stata valutata l'insorgenza di trombosi portale, invasione vascolare, ascite e ascite refrattaria, PBS, HRS, encefalopatia, emorragie digestive e metastasi. Le complicanze a genesi iatrogena che si sono verificate come conseguenza di trattamenti locoregionali o di interventi di resezione epatica lungo il periodo di degenza post-procedurale non sono comprese tra le complicanze di interesse: l'HCC, infatti, non ha un ruolo diretto nel loro sviluppo, motivo per il quale esse non rientrano tra le complicanze registrate nel corso del follow-up.

In questi pazienti sono stati inoltre valutati l'essere andati o meno incontro a trapianto e il presentarsi o meno dell'evento "decesso".

#### 4.4 Analisi statistica

Le variabili continue con distribuzione normale sono riportate come media e relativa deviazione standard (SD) e sono state confrontate utilizzando il test t di Student. Le variabili continue non normalmente distribuite sono state riportate come mediana e relativo range interquartile (IQR) e sono state confrontate con il test di Mann-Whitney. Le variabili discrete sono state riportate come frequenza assoluta e percentuale e confrontate utilizzando il test Chi-quadro. Per il confronto tra misure ripetute sugli stessi soggetti sono stati utilizzati il test t per dati appaiati e il test di Wilcoxon. L'associazione tra le variabili e il rischio di sviluppare complicanze o di morte è stata valutata utilizzando il modello di Cox a rischi proporzionali causa-specifico. I pazienti che hanno sperimentato eventi competitivi (trapianto di fegato o morte prima dello sviluppo di complicanze) sono stati censurati al tempo dell'evento. Sono stati calcolati gli hazard ratio (HR) e i relativi intervalli di confidenza (IC) al 95%. Non abbiamo utilizzato un'analisi del rischio competitivo poiché l'utilizzo della variabile HCC, essendo tempo-dipendente, può determinare una distorsione dei risultati con il metodo di Fine & Gray. Nell'analisi multivariata sono state inserite tutte le variabili ritenute clinicamente rilevanti dalla letteratura (età, sesso, eziologia, varici, MELD, albumina e precedente scompenso). Nei modelli sono stati inclusi gli score relativi alla cirrosi o all'HCC e non i singoli parametri che compongono tali score per evitare la multicollinearità. Per l'analisi sul sottogruppo di pazienti con HCC è stato ricalcolato il tempo all'evento (trapianto di fegato o decesso) a partire dalla diagnosi di HCC. In questo modo la variabile HCC non è più tempo dipendente, il che ha permesso di utilizzare il modello di Fine & Gray considerando morte e trapianto come eventi competitivi. L'effetto dell'HCC è stato inoltre valutato nel sottogruppo di pazienti CHILD A, CHILD B e CHILD C, per studiare il verificarsi delle complicanze e il rischio di mortalità in modo mirato in questi tre sottogruppi di pazienti. L'analisi statistica è stata effettuata per mezzo del software R 4.2.1.

## 5 RISULTATI

### 5.1 Studio delle caratteristiche della popolazione generale e dei pazienti con HCC

La popolazione generale si compone di 876 pazienti totali, dei quali 189 pazienti sono stati inclusi nello studio alla diagnosi di HCC, 69 pazienti sono stati inclusi quando affetti soltanto da cirrosi epatica, ma hanno sviluppato un HCC nel corso del follow-up, e 618 pazienti sono stati inclusi quando affetti soltanto da cirrosi epatica e non hanno mai sviluppato un HCC. Le caratteristiche generali dei pazienti all'inclusione sono riportate in Tabella V. Si tratta di una popolazione prevalentemente di sesso maschile (71%) che mostra come principali eziologie alla base dell'epatopatia il consumo di alcol (35%) e l'infezione da HCV (29%), che si riscontrano associate nell'8% dei pazienti; seguono l'infezione da HBV (13%), la NASH (8%) e altre cause (7%), come ad esempio l'epatite autoimmune. Il 28% dei pazienti è affetto da diabete mellito di tipo 2. La maggior parte dei pazienti rientra nelle classi di Child-Pugh A (45%) e B (37%). Poco più della metà dei pazienti aveva già avuto dei progressi episodi di scompenso della malattia epatica all'inclusione. Sono evidenti dei segni clinici di ipertensione portale in un'ampia quota dei pazienti: ciò si evince dalla presenza di splenomegalia e annessa ridotta conta piastrinica e dalla presenza di varici esofagee (58% dei pazienti) e di circoli collaterali (31% dei pazienti).

**Tabella V. Caratteristiche generali dei pazienti all'inclusione dello studio.**

Variabile	Totale (n = 876)
Età (anni)	58 ( $\pm$ 11.5)
Sesso (M)	620 (71)
<b>Eziologia</b>	
• HCV	225 (29)
• HBV	111 (13)
• Alcol	300 (35)
• Alcol + HCV	72 (8)
• NASH	68 (8)
• Altro	60 (7)

<b>BMI</b>	25.91 (23.46 – 29.04)
<b>Diabete mellito di tipo 2</b>	242 (28)
<b>Child-Pugh</b>	7 (5 – 9)
<b>Child-Pugh:</b>	
• <b>A</b>	399 (45)
• <b>B</b>	324 (37)
• <b>C</b>	117 (13)
<b>MELD</b>	11 (8 – 14)
<b>Progresso scompenso</b>	487 (56)
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0.85 (0.72 – 1.01)
<b>Emoglobina (g/dl)</b>	12.6 (10.9 – 14)
<b>Albumina (g/dl)</b>	3.6 (3.17 – 3.97)
<b>Bilirubina (mg/dl)</b>	1.29 (0.76 – 2.41)
<b>INR</b>	1.24 (1.13 – 1.39)
<b>Na (mmol/l)</b>	139 (136 – 140)
<b>Conta piastrinica (10<sup>3</sup>/μl)</b>	98 (64 – 144)
<b>Varici esofagee</b>	511 (58)
<b>Diametro milza (cm)</b>	15 (13 – 17)
<b>Circoli collaterali</b>	272 (31)
<i>I dati sono mostrati come: media (± DS); mediana (IQR) e numero (%). NASH, steatoepatite non alcolica; BMI, indice di massa corporea; MELD, Model for End-stage Liver Disease; INR, International Normalized Ratio.</i>	

In Tabella VI sono invece riportate le caratteristiche dei pazienti alla diagnosi di HCC. La maggior parte delle diagnosi risale al periodo 2005-2009 (44%), seguite dai periodi 2010-2014 (26%) e 2015-2019 (23%); una quota minoritaria di diagnosi è stata effettuata tra il 2000 e il 2004 (6%). L'età media dei pazienti con HCC è maggiore rispetto a quella risultante dall'analisi eseguita sulla totalità dei pazienti. La maggior parte dei pazienti con HCC hanno un ECOG-PS alla diagnosi pari a 0 o 1 (65%), mentre solo il 13% e lo 0,4% hanno un ECOG-PS rispettivamente pari a 2 e a 3. Il BMI mediano è superiore rispetto al BMI mediano calcolato sul totale, così come sono presenti in maggior quota pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. Il 40% di questi pazienti sono ipertesi.



**Tabella VI. Caratteristiche demografiche dei pazienti alla diagnosi di HCC.**

Variabile	HCC (n = 258)
<b>Epoca della diagnosi:</b>	
• 2000 – 2004	16 (6)
• 2005 - 2009	114 (44)
• 2010 - 2014	68 (26)
• 2015 - 2019	60 (23)
<b>Età (anni)</b>	62 ( $\pm$ 9.9)
<b>ECOG-PS:</b>	
• 0-1	168 (65)
• 2	33 (13)
• 3	1 (0.4)
<b>BMI</b>	27 (24.2 – 30.0)
<b>Diabete mellito di tipo 2</b>	93 (36)
<b>Ipertensione arteriosa</b>	103 (40)
<i>I dati sono mostrati come: media (<math>\pm</math> DS); mediana (IQR) e numero (%). ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group – Performance status; BMI, indice di massa corporea.</i>	

Dalla tabella VII si può apprendere come il 26% dei pazienti con HCC fosse in fase di scompenso ascitico al momento della diagnosi e il 6% mostrasse encefalopatia epatica. Il 38% dei pazienti aveva già sviluppato almeno un episodio di scompenso (ascite, encefalopatia epatica e/o sanguinamento da varici esofagee) della malattia epatica.

**Tabella VII. Complicanze presenti alla diagnosi di HCC e complicanze pregresse.**

Variabile	HCC (n = 258)
<b>Ascite</b>	67 (26)
<b>Encefalopatia epatica</b>	17 (6)
<b>Pregresso scompenso</b>	94 (38)
• <b>Pregressa ascite</b>	72 (64)
• <b>Pregressa encefalopatia epatica</b>	28 (26)
• <b>Pregresso sanguinamento da varici</b>	32 (29)
<i>I dati sono mostrati come: numero (%).</i>	

In tabella VIII sono riportati i parametri laboratoristici rilevati al momento della diagnosi di HCC. Si può notare una ridotta conta piastrinica mediana, dato che riflette la presenza di splenomegalia secondaria all'ipertensione portale, e un aumento dei livelli di AFP, seppur lieve. È stato registrato, inoltre, un lieve aumento delle transaminasi e della GGT.

**Tabella VIII. Parametri laboratoristici alla diagnosi di HCC.**

Variabile	HCC (n = 258)
Emoglobina (g/dl)	13 (11.3 – 14.3)
Piastrine ( $10^3/\mu\text{l}$ )	94 (67 – 136)
Leucociti ( $10^3/\mu\text{l}$ )	4.77 (3.66 – 6.22)
Neutrofilo ( $10^3/\mu\text{l}$ )	2.70 (1.87 – 3.42)
Linfociti ( $10^3/\mu\text{l}$ )	1.23 (0.82 – 1.71)
Rapporto neutrofilo/linfociti	2.09 (1.52 – 3.08)
INR	1.20 (1.11 – 1.32)
Na (mmol/l)	139 (137 – 141)
Creatinina (mg/dl)	0.84 (0.74 – 1.00)
Bilirubina (mg/dl)	1.28 (0.83 – 1.96)
Albumina (g/dl)	3.60 (3.20 – 3.90)
AFP (ng/ml)	11.8 (5.1 – 50.7)
AST (U/l)	57.5 (37.25 – 88.75)
ALT (U/l)	41 (26 – 73.7)
GGT (U/l)	69.5 (38 – 119.5)
ALP (U/l)	113 (84 – 146)
Colesterolo totale (mg/dl)	138.8 ( $\pm 35$ )
LDL-C (mg/dl)	75 (58 – 92)
HDL-C (mg/dl)	47.7 ( $\pm 17$ )
Trigliceridi (mg/dl)	77 (63 – 103)
HbA1c (mmol/mol)	50 (39 – 59)

*I dati sono mostrati come: media ( $\pm$  DS) e mediana (IQR). INR, International Normalized Ratio; AFP,  $\alpha$ -fetoproteina; AST, aspartato aminotransferasi, ALT, alanina aminotransferasi, GGT,  $\gamma$ -glutamyl transferasi; ALP, fosfatasi alcalina; LDL-C, lipoproteina a bassa densità di colesterolo; HDL-C, lipoproteina ad alta densità di colesterolo; HbA1c, emoglobina glicata.*

Dalla tabella IX si evince che la maggior parte dei pazienti rientrano nella classe A di Child-Pugh (59%), seguiti dai pazienti con Child B (35%) e Child C (7%). Considerando invece l'ALBI grade risultano esserci perlopiù pazienti di grado 2 (61%), seguiti poi da pazienti di grado 1 (26%) e grado 3 (13%).

**Tabella IX. Score prognostici alla diagnosi di HCC.**

Variabile	HCC (n = 258)
MELD	10 (8 – 13)
MELD - Na	11 (8 – 14)
Child-Pugh	6 (5 – 7)
<b>Child-Pugh:</b>	
• A	148 (59)
• B	85 (34)
• C	17 (7)
<b>ALBI Grade:</b>	
• 1	64 (26)
• 2	149 (61)
• 3	31 (13)
<i>I dati sono mostrati come: mediana (IQR) e numero (%). MELD, Model for End-stage Liver Disease; ALBI grade, grado Albumina-Bilirubina.</i>	

L'epatocarcinoma, come già discusso, contribuisce allo sviluppo di ipertensione portale e ciò emerge anche dai dati riportati in tabella X: considerando i soli pazienti con HCC, si può notare come la percentuale di soggetti con varici esofagee e con circoli collaterali sia maggiore rispetto a quanto riportato in tabella V.

**Tabella X. Segni di ipertensione portale alla diagnosi di HCC.**

Variabile	HCC (n = 258)
Circoli collaterali	98 (43)
Varici esofagee	159 (68)
<b>Grado varici:</b>	
• 1	81 (53)
• 2	54 (35)
• 3	17 (11)
<b>Diametro milza (cm)</b>	14.55 (13 – 17)
<i>I dati sono mostrati come: mediana (IQR) e numero (%).</i>	

La tabella XI mostra le caratteristiche dell'HCC alla diagnosi e il primo trattamento effettuato. La maggior parte delle diagnosi avvengono nel contesto della sorveglianza (79%) e solo il 21% dei tumori si presenta con più di 3 noduli. Circa la metà dei pazienti aveva dei noduli con un diametro superiore ai 2 cm. Gli HCC erano perlopiù di stadio 0 o A (64%), il che si riflette nel tipo di trattamento scelto, che infatti nella maggior parte dei casi è consistito in interventi di ablazione, resezione o alcolizzazione (58%). Soltanto l'1% dei pazienti è stato sottoposto a trapianto di fegato come prima opzione.

**Tabella XI. Caratteristiche dell'HCC alla diagnosi e primo trattamento effettuato.**

Variabile	HCC (n = 258)
<b>Diagnosi:</b>	
• Casuale o sintomatica	53 (21)
• Sorveglianza	195 (79)
<b>Numero noduli &gt; 3</b>	53 (21)
<b>Diametro nodulo più grande (mm)</b>	20 (15 – 30)
<b>Diametro nodulo più grande &gt; 20 mm</b>	123 (49)
<b>Metastasi</b>	6 (2)
<b>Trombosi portale non neoplastica</b>	36 (14)
<b>Trombosi portale neoplastica e/o invasione vascolare</b>	30 (17)
<b>BCLC:</b>	
• 0	62 (24)
• A	101 (40)
• B	40 (16)
• C	24 (9)
• D	28 (11)
<b>Tipo di trattamento:</b>	
• Ablazione	97 (38)
• Resezione	28 (11)
• TACE	64 (25)
• Trapianto di fegato	3 (1)
• Nessun trattamento	34 (13)
• Sorafenib	4 (1)
• Alcolizzazione	25 (9)
<i>I dati sono mostrati come: mediana (IQR) e numero (%). BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; TACE, chemioembolizzazione transarteriosa;</i>	

La tabella XII permette di confrontare le caratteristiche generali dei pazienti con e senza HCC all'inclusione. L'età media è superiore nei pazienti con HCC. Tra i pazienti con HCC la principale eziologia è l'infezione da HCV (35%), seguita dal consumo di alcol (25%), mentre tra i pazienti senza HCC il principale agente eziologico è il consumo alcolico (37%), seguito dall'infezione da HCV (27%). I pazienti con HCC hanno un BMI mediano superiore e una maggior quota di soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2. In entrambi i gruppi la maggior parte dei pazienti rientra nella classe Child A; seguono la classe Child B e infine Child C. I punteggi risultanti dalla classificazione di Child-Pugh e dal MELD risultano entrambi superiori di 1 punto nei pazienti senza HCC. La quota di pazienti con pregresso scompenso è 2,56 volte superiore nei pazienti senza HCC rispetto ai pazienti con HCC.

**Tabella XII. Caratteristiche generali dei pazienti con e senza HCC all'inclusione.**

Variabile	HCC (n = 189)	No HCC (n = 688)	p-value
<b>Età (anni)</b>	63 (±10)	57 (±11.5)	<0.001*
<b>Sesso (M)</b>	140 (74)	480 (69)	0.301
<b>Eziologia:</b>			
• HCV	66 (35)	189 (27)	0.045*
• HBV	27 (14)	84 (12)	0.489
• Alcol	48 (25)	252 (37)	0.006*
• Alcol + HCV	22 (12)	49 (7)	0.066
• NASH	20 (11)	48 (7)	0.125
• Altro	2 (1)	58 (8)	0.001*
<b>BMI</b>	27 (24.12 – 30.14)	25.8 (23.36 – 28.82)	0.049*
<b>Diabete mellito di tipo 2</b>	64 (34)	178 (26)	0.041*
<b>Child-Pugh</b>	6 (5 – 8)	7 (6 – 9)	<0.001*
<b>Child-Pugh:</b>			
• A	103 (57)	296 (45)	0.003*
• B	62 (35)	262 (39)	0.257
• C	14 (8)	103 (16)	0.011*
<b>MELD</b>	10 (8 – 13)	11 (8 – 14)	0.047*
<b>Pregresso scompenso</b>	48 (25)	439 (64)	<0.001*
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0.83 (0.72 – 0.95)	0.86 (0.72 – 1.03)	0.141
<b>Emoglobina (g/dl)</b>	13 (11.6 – 14.3)	12.4 (10.8 – 13.8)	0.002*

<b>Albumina (g/dl)</b>	3.50 (3.10 – 3.90)	3.57 (3.19 – 3.99)	0.207
<b>Bilirubina (mg/dl)</b>	1.23 (0.80 – 2.05)	1.29 (0.75 – 2.49)	0.514
<b>INR</b>	1.20 (1.11 – 1.32)	1.25 (1.13 – 1.40)	0.005*
<b>Na (mmol/l)</b>	139 (137 – 141)	138 (136 – 140)	0.060
<b>Conta piastrinica (10<sup>3</sup>/μl)</b>	100 (70 – 146)	97 (61 – 144)	0.247
<b>Varici esofagee</b>	107 (57)	404 (59)	0.222
<b>Diametro milza (cm)</b>	14 (12.4 – 16.0)	15 (13 – 17)	0.010*
<b>Circoli collaterali</b>	59 (31)	213 (31)	0.323
<i>I dati sono mostrati come: media (± DS); mediana (IQR) e numero (%). NASH, steatoepatite non alcolica; BMI, indice di massa corporea; MELD, Model for End-stage Liver Disease; INR, International Normalized, Index.</i>			

In tabella XIII sono riportate le caratteristiche cliniche dei pazienti che sviluppano HCC nel corso del follow-up e di cui sono noti i dati sia all'inclusione che alla diagnosi. Il punteggio derivante dalla classificazione di Child-Pugh è l'unica variabile che mostra una differenza statisticamente significativa.

**Tabella XIII. Caratteristiche cliniche all'inclusione e alla diagnosi di HCC.**

<b>Variabile</b>	<b>Inclusione</b>	<b>Diagnosi HCC</b>	<b>p-value</b>
<b>BMI</b>	26.70 (±3.7)	27.30 (±3.5)	0.115
<b>Diabete mellito di tipo 2</b>	24 (35)	29 (42)	0.482
<b>Child-Pugh</b>	7 (5.5 – 7)	6 (5 – 7)	0.009*
<b>MELD</b>	10 (8 – 12)	11 (9 – 12)	0.200
<b>MELD - Na</b>	11 (9 – 13)	11 (9 -13)	0.558
<b>Progresso scompenso</b>	40 (58)	46 (66)	0.379
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0.89 (0.78 – 0.96)	0.88 (0.78 – 1.10)	0.116
<b>Emoglobina (g/dl)</b>	13 (11.2 – 14.4)	12.85 (11.2 – 14.3)	0.925
<b>Albumina (g/dl)</b>	3.58 (±0.46)	3.64 (±0.48)	0.361
<b>Bilirubina (mg/dl)</b>	1.24 (0.79 – 1.77)	1.39 (0.88 – 1.77)	0.658
<b>INR</b>	1.26 (1.18 – 1.38)	1.24 (1.12 – 1.35)	0.349
<b>Na (mmol/l)</b>	139 (138 – 141)	139 (138 – 140)	0.973
<b>Conta piastrinica (10<sup>3</sup>/μl)</b>	82 (56 – 111)	77.5 (53.8 – 108)	0.688
<b>Varici esofagee</b>	46 (67)	52 (75)	0.279
<b>Diametro milza (cm)</b>	16 (13.5 – 17.1)	16 (14 – 18)	0.814
<i>I dati sono mostrati come: media (± DS); mediana (IQR) e numero (%). BMI, indice di massa corporea; MELD, Model for End-stage Liver Disease; INR, International Normalized Index.</i>			

## 5.2 Analisi dell’impatto dell’HCC sullo sviluppo di complicanze e sulla sopravvivenza

In tabella XIV è riportato il numero totale di complicanze, di decessi e di trapianti che sono stati osservati nel corso del follow-up. Il numero totale di complicanze registrate è pari a 825, mentre i pazienti che hanno sviluppato almeno una complicanza sono 446 (51% dei pazienti totali). La complicanza osservata con maggiore frequenza è l’encefalopatia epatica (29% dei pazienti), seguita dall’ascite (24% dei pazienti).

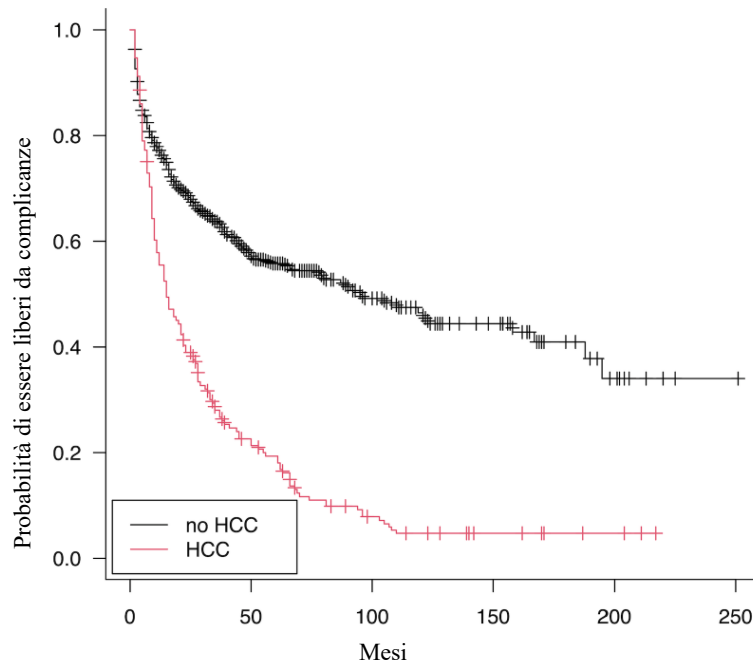
**Tabella XIV. Complicanze, decessi e trapianti di fegato registrati nel corso del follow-up.**

Variabile	Totale (n=876)	No HCC (n=618)	HCC (n = 258)
<b>Complicanze totali</b>	825	496	329
<b>Sviluppo di almeno una complicanza</b>	446 (51%)	284 (46%)	162 (63%)
<b>Ascite</b>	213 (24%)	106 (17%)	107 (41%)
<b>Ascite all’inclusione/alla diagnosi di HCC</b>	254 (29%)	203 (33%)	51 (20%)
<b>Ascite refrattaria</b>	107 (12%)	52 (8%)	55 (21%)
<b>PBS</b>	80 (9%)	60 (10%)	20 (8%)
<b>HRS</b>	73 (8%)	47 (8%)	26 (10%)
<b>Encefalopatia epatica</b>	255 (29%)	172 (28%)	83 (32%)
<b>Emorragie digestive correlate all’ipertensione portale</b>	97 (11%)	59 (10%)	38 (15%)
<b>Decessi</b>	329 (38%)	167 (27%)	162 (63%)
<b>Pazienti trapiantati</b>	172 (20%)	104 (17%)	68 (26%)

*I dati sono mostrati come: numero (%). PBS, peritonite batterica spontanea; HRS, sindrome epato-renale.*

### 5.2.1 Complicanze della cirrosi nel complesso

Come si evince dalla *figura 2* a pagina seguente, i pazienti con HCC hanno un significativo aumento del rischio di sviluppare complicanze rispetto ai pazienti senza HCC: a 15 mesi di follow-up il 50% dei pazienti affetti da epatocarcinoma ha sviluppato almeno una complicanza; tra i pazienti senza HCC la stessa percentuale viene raggiunta a 95 mesi dall’inclusione. A 5 anni di follow-up solo il 18% dei pazienti con HCC non sviluppa alcuna complicanza, contro il 55% dei pazienti affetti solamente da cirrosi.



**Figura 2. Impatto dell'epatocarcinoma sullo sviluppo di complicanze della cirrosi.** Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente ( $p$ -value <0,001).

In tabella XV è riportata l'analisi multivariata sullo sviluppo di complicanze, dalla quale emerge che i pazienti con HCC hanno un rischio 2,51 volte maggiore rispetto ai pazienti senza HCC di sviluppare almeno una complicanza della cirrosi, indipendentemente dalle altre variabili. Un impatto significativo dal punto di

**Tabella XV. Analisi multivariata sullo sviluppo di complicanze.**

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Età	1.01 (0.99 – 1.02)	0.390
Sesso (M vs F)	1.04 (0.801– 1.32)	0.748
HCC	2.51 (2.02 – 3.31)	<0.001*
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	0.79 (0.55– 1.15)	0.227
• Alcol	0.71 (0.54 – 0.93)	0.014*
• Alcol + HCV	0.96 (0.65 – 1.42)	0.829
• NASH	0.95 (0.64 – 1.42)	0.823
• Altro	0.70 (0.43 – 1.14)	0.154
Varici esofagee	1.75 (1.39 – 2.19)	<0.001*
MELD	1.10 (1.07 – 1.13)	<0.001*
Albumina	0.58 (0.48 – 0.71)	<0.001*
Precedente scompenso	1.74 (1.37 – 2.22)	<0.001*

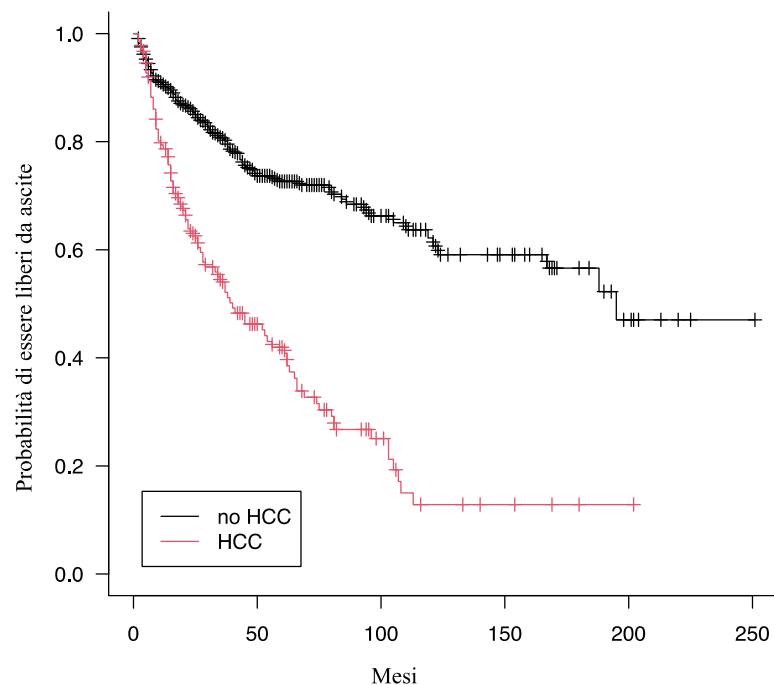
vista statistico, seppur inferiore, lo hanno anche la presenza di varici esofagee (rischio di complicanze 1,75 volte maggiore rispetto ai pazienti privi di varici) e l'aver avuto



un precedente episodio di scompenso (rischio di complicanze 1,74 volte maggiore rispetto ai pazienti che non hanno avuto pregressi episodi di scompenso). Risultano inoltre statisticamente significativi il MELD (HR=1,10) e i valori di albumina sierica (HR=0,58). Si può notare, infine, come l'eziologia alcolica mostri un ridotto rischio di sviluppare complicanze rispetto all'HCV (HR=0,71). Le altre variabili non sono statisticamente significative.

### 5.2.2 Scompenso ascitico

Valutando singolarmente lo sviluppo di scompenso ascitico, si può osservare in *figura 3* un'importante differenza tra i pazienti con HCC e i pazienti affetti dalla sola cirrosi epatica: a 39 mesi dall'inclusione il 50% dei pazienti con HCC ha sviluppato almeno un episodio di scompenso ascitico, mentre tale complicanza arriva a colpire il 50% dei pazienti senza HCC a 189 mesi di follow-up. A 5 anni dall'inclusione solo il 41% dei pazienti con HCC non ha sviluppato ascite, contro il 72% dei pazienti senza HCC.



**Figura 3. Impatto dell'epatocarcinoma sullo sviluppo di scompenso ascitico.** Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente ( $p$ -value <0,001).

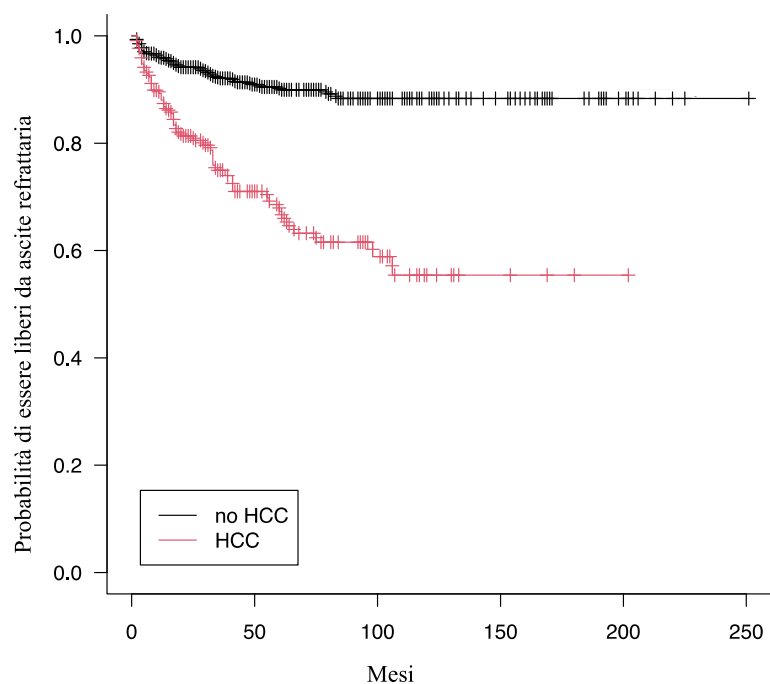
Tale andamento viene confermato dall'analisi multivariata, dalla quale emerge che il rischio di scompenso ascitico è 2,78 volte maggiore nei pazienti con HCC rispetto ai pazienti affetti dalla sola cirrosi epatica. Anche in questo caso, dall'analisi multivariata emerge una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con varici esofagee e quelli senza varici (rischio di scompenso ascitico 1,89 volte superiore nei pazienti con varici), mentre si osserva soltanto una tendenza per quanto riguarda l'aver avuto un pregresso scompenso, variabile che non raggiunge la significatività statistica. Risultano significativi dal punto di vista statistico anche il MELD (HR=1,09) e i valori sierici di albumina (HR=0,32). L'eziologia alcolica, come osservato precedentemente anche per le complicanze nel complesso, è associato ad un rischio inferiore di scompenso ascitico rispetto all'HCV. L'età, il sesso e le altre eziologie non sono statisticamente significativi.

**Tabella XVI. Analisi multivariata sullo scompenso ascitico.**

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Età	1.00 (0.99 – 1.01)	0.896
Sesso (M vs F)	1.01 (0.72 – 1.42)	0.959
HCC	2.78 (1.99 – 3.85)	<0.001*
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	0.77 (0.47 – 1.26)	0.299
• Alcol	0.56 (0.37 – 0.85)	0.006*
• Alcol + HCV	0.93 (0.55 – 1.56)	0.777
• NASH	1.20 (0.70 – 2.06)	0.532
• Altro	1.03 (0.54 – 1.97)	0.942
Varici esofagee	1.89 (1.36 – 2.68)	<0.001*
MELD	1.09 (1.04 – 1.15)	<0.001*
Albumina	0.32 (0.23 – 0.45)	<0.001*
Pregresso scompenso	1.37 (0.99 – 1.89)	0.051

### 5.2.3 Ascite refrattaria

La presenza dell'epatocarcinoma influisce anche sullo sviluppo di ascite refrattaria: il grafico presentato in *figura 4* mostra come questa complicanza non sia molto frequente tra i pazienti non affetti da HCC, mentre si tratta di una complicanza tutt'altro che rara per i pazienti con HCC: a 5 anni di follow-up solo il 10% dei pazienti affetti da cirrosi senza HCC sviluppa ascite refrattaria, percentuale che sale al 33% nei pazienti con epatocarcinoma.



**Figura 4. Impatto dell'epatocarcinoma sullo sviluppo di ascite refrattaria.** Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente ( $p$ -value <0,001).

L'analisi multivariata proposta nella tabella XVII conferma il forte impatto dell'HCC su questa complicanza: i pazienti con epatocarcinoma hanno un rischio 3,73 volte maggiore rispetto ai pazienti affetti solamente da cirrosi di sviluppare ascite refrattaria. Sono risultati significativi anche il MELD (HR=1,14) e i valori sierici di albumina (HR=0,38). Le restanti variabili

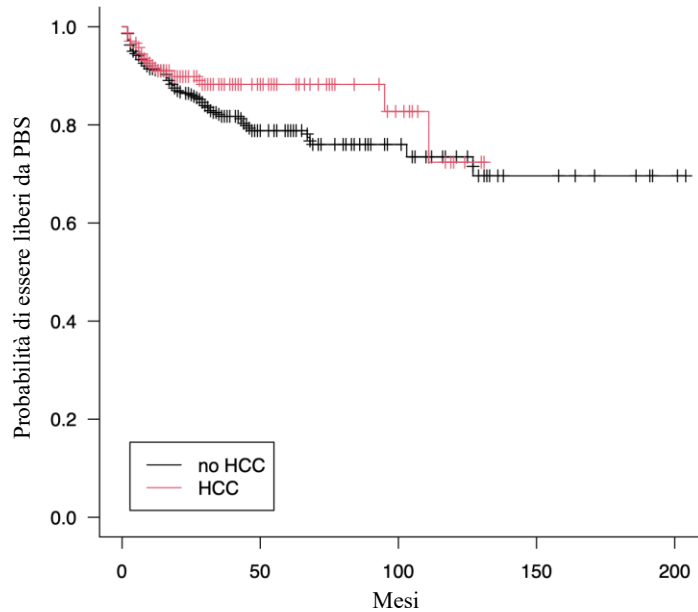
**Tabella XVII. Analisi multivariata sull'ascite refrattaria.**

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Età	1.03 (1.01 – 1.06)	0.001*
Sesso (M vs F)	1.47 (0.87 – 2.46)	0.147
HCC	3.73 (2.37 – 6.04)	<0.001*
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	0.99 (0.47 – 2.11)	0.994
• Alcol	0.87 (0.49 – 1.55)	0.658
• Alcol + HCV	1.20 (0.54 – 2.67)	0.648
• NASH	0.51 (0.20 – 1.29)	0.155
• Altro	0.25 (0.03 – 1.82)	0.169
Varici esofagee	1.43 (0.89 – 2.27)	0.129
MELD	1.14 (1.08 – 1.20)	<0.001*
Albumina	0.38 (0.26 – 0.58)	<0.001*
Progresso scompenso	1.49 (0.91 – 2.44)	0.112

non hanno mostrato differenze significative dal punto di vista statistico.

### 5.2.4 Peritonite batterica spontanea

L'analisi di questa complicanza non si basa sul totale dei pazienti inclusi nello studio, ma soltanto sui pazienti che avevano ascite alla diagnosi o che l'hanno sviluppata nel corso del follow-up (467 pazienti, di cui 309 senza HCC e 158 con HCC), in quanto la presenza di scompenso ascitico è una condizione necessaria per lo sviluppo di PBS.



**Figura 5.** Impatto dell'epatocarcinoma sullo sviluppo di peritonite batterica spontanea (PBS). Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente ( $p$ -value=0,189).

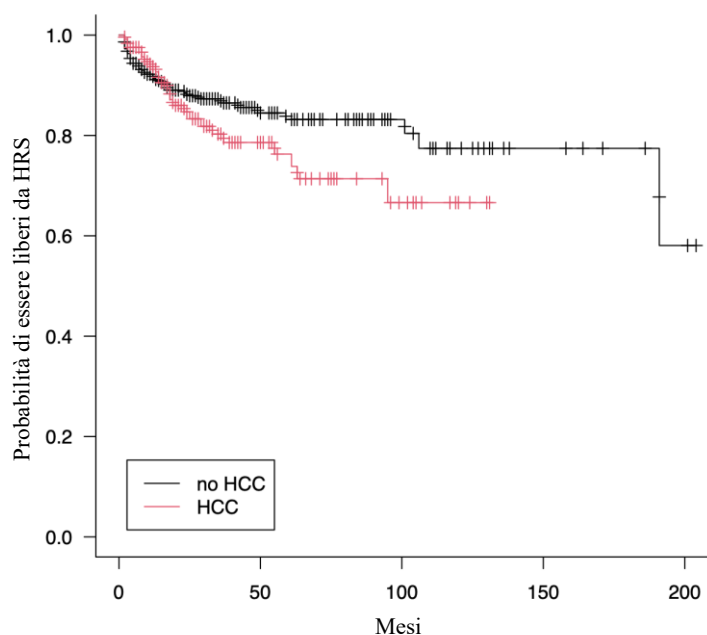
Diversamente da quanto osservato per l'ascite e l'ascite refrattaria, l'HCC non impatta sul rischio di sviluppare PBS in modo statisticamente significativo. A 5 anni di follow-up il 22% dei pazienti senza HCC e il 15% dei pazienti con HCC hanno sviluppato PBS (figura 5). Quanto osservato nel grafico è confermato dall'analisi multivariata riportata nella tabella XVIII: l'unica variabile che raggiunge la significatività statistica è il MELD (HR=1,17).

**Tabella XVIII.** Analisi multivariata sulla PBS.

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Età	1.01 (0.99 - 1.04)	0.205
Sesso (M vs F)	1.15 (0.62 - 2.14)	0.649
HCC	0.79 (0.38 - 1.59)	0.505
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	1.78 (0.76 - 4.17)	0.181
• Alcol	0.71 (0.35 - 1.43)	0.337
• Alcol + HCV	1.87 (0.76 - 4.57)	0.168
• NASH	0.87 (0.30 - 2.51)	0.801
• Altro	0.39 (0.09 - 1.79)	0.228
Varici esofagee	1.82 (0.99 - 3.33)	0.051
MELD	1.17 (1.10 - 1.23)	<0.001*
Albumina	0.71 (0.44 - 1.1)	0.167
Pregresso scompenso	1.26 (0.63 - 2.54)	0.507

### 5.2.5 Sindrome epato-renale

Anche in questo caso l'analisi non considera il totale dei pazienti inclusi nello studio, ma soltanto i pazienti che avevano ascite alla diagnosi o che l'hanno sviluppata nel corso del follow-up: come nel caso della PBS, per sviluppare una HRS è necessario avere una malattia epatica in fase di scompenso ascitico.



**Figura 6.** Impatto dell'epatocarcinoma sullo sviluppo di sindrome epato-renale (HRS). Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente ( $p$ -value=0,415).

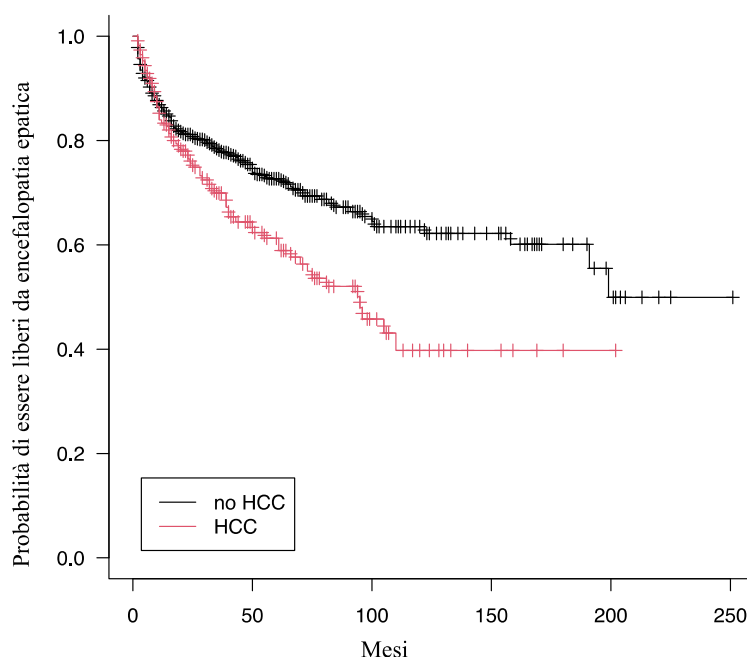
L'HCC non impatta in modo statisticamente significativo sullo sviluppo di HRS. A 5 anni il 17% dei pazienti senza HCC sviluppa HRS, contro il 26% dei pazienti con HCC (figura 6). Dalla tabella XIX si può osservare che le uniche variabili che raggiungono la significatività statistica sono l'HBV (HR=0,31) e l'alcol (HR=0,52) tra le eziologie, le varici esofagee (HR=3,11) e il MELD (HR=1,2).

**Tabella XIX.** Analisi multivariata sull'HRS.

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Età	0.99 (0.97 – 1.02)	0.616
Sesso (M vs F)	0.79 (0.43 – 1.44)	0.439
HCC	1.78 (0.91 – 3.48)	0.092
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	0.31 (0.09 – 0.97)	0.045*
• Alcol	0.52 (0.27 – 1.01)	0.053*
• Alcol + HCV	0.61 (0.21 – 1.75)	0.362
• NASH	0.31 (0.09 – 1.09)	0.068
• Altro	0.31 (0.07 – 1.40)	0.128
Varici esofagee	3.11 (1.48 – 6.49)	0.003*
MELD	1.20 (1.13 – 1.28)	<0.001*
Albumina	0.69 (0.41 – 1.19)	0.187
Progresso scompenso	1.02 (0.52 – 1.96)	0.952

### 5.2.6 Encefalopatia epatica

L'HCC è rilevante anche nello sviluppo di encefalopatia epatica: in particolare, tale complicanza arriva a colpire il 50% dei pazienti senza HCC a 199 mesi di follow-up, mentre la medesima percentuale viene raggiunta dai pazienti con HCC a 94 mesi. A 5 anni il 28% dei pazienti senza HCC ha sviluppato almeno un episodio di encefalopatia epatica, percentuale che sale al 41% nei pazienti con epatocarcinoma (*figura 7*).



**Figura 7. Impatto dell'epatocarcinoma sullo sviluppo di encefalopatia epatica.** Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente ( $p\text{-value}=0,016$ ).

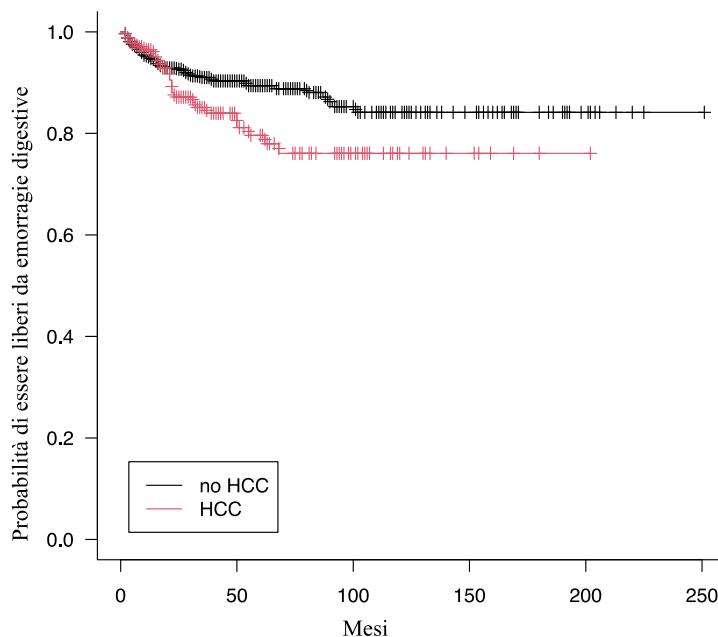
L'analisi multivariata riportata nella tabella XX mostra che i pazienti con HCC hanno un rischio 1,7 volte superiore di avere episodi di encefalopatia epatica rispetto ai pazienti con la sola cirrosi. Risultano significativi dal punto di vista statistico anche la presenza di varici esofagee (rischio di encefalopatia epatica 1,57 volte superiore rispetto ai pazienti privi di varici), l'aver avuto episodi pregressi di scompenso (rischio di encefalopatia epatica 1,89 volte superiore), il MELD (HR=1,14) e i livelli di albumina sierica (HR=0,47). Anche l'età mostra una differenza statisticamente significativa (HR=1,02).

Tabella XX. Analisi multivariata sull'encefalopatia epatica.

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Età	1.02 (1.01 – 1.03)	0.002*
Sesso (M vs F)	1.30 (0.94 – 1.79)	0.108
HCC	1.70 (1.22 – 2.37)	0.002*
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	0.68 (0.41 – 1.13)	0.143
• Alcol	0.72 (0.51 – 1.03)	0.073
• Alcol + HCV	1.21 (0.73 – 2.01)	0.452
• NASH	0.85 (0.49 – 1.46)	0.566
• Altro	0.66 (0.33 – 1.32)	0.244
Varici esofagee	1.57 (1.17 – 2.11)	0.003*
MELD	1.14 (1.10 – 1.17)	<0.001*
Albumina	0.47 (0.36 – 0.59)	<0.001*
Progresso scompenso	1.89 (1.32 – 2.65)	<0.001*

### 5.2.7 Emorragie digestive legate all'ipertensione portale

L'HCC impatta anche sullo sviluppo di emorragie digestive correlate all'ipertensione portale: a 5 anni il 12% dei pazienti senza HCC ha avuto almeno un episodio di sanguinamento, contro il 22% dei pazienti con HCC (*figura 8*).



**Figura 8. Impatto dell'epatocarcinoma sullo sviluppo di emorragie digestive correlate all'ipertensione portale.** Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente ( $p$ -value=0,007).

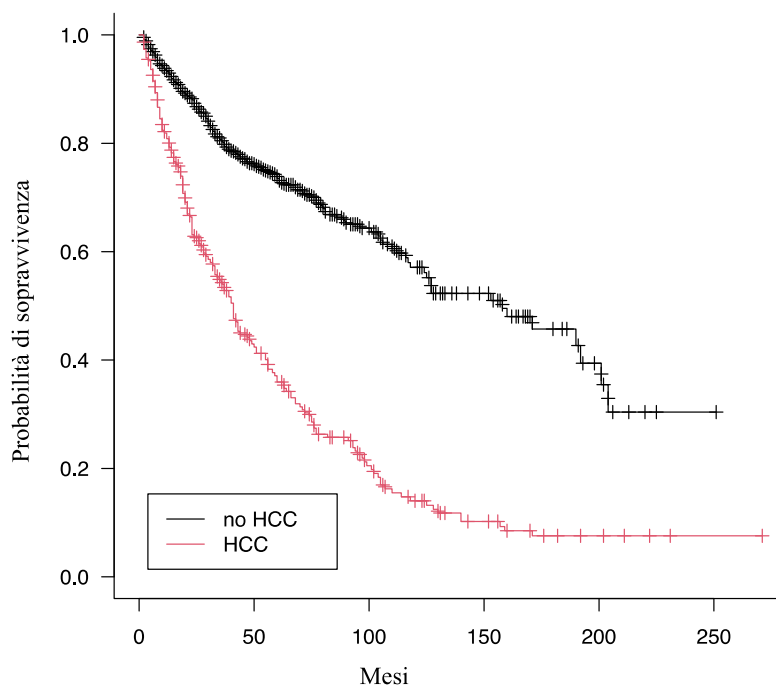
Dall'analisi multivariata riportata nella tabella XXI si evince che i pazienti affetti da HCC hanno un rischio di sanguinamento correlato all'ipertensione portale 1,78 volte superiore rispetto ai pazienti con la sola cirrosi epatica. Risultano inoltre significativi anche la presenza di varici (HR=3,57) e il MELD (HR=1,08).

**Tabella XXI. Analisi multivariata sulle emorragie digestive.**

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Età	1.01 (0.99 – 1.03)	0.222
Sesso (M vs F)	0.80 (0.49 – 1.28)	0.358
HCC	1.78 (1.09 – 2.93)	0.021*
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	0.38 (0.15 – 1.05)	0.062
• Alcol	0.66 (0.38 – 1.22)	0.145
• Alcol + HCV	1.07 (0.45 – 2.14)	0.866
• NASH	1.44 (0.67 – 2.67)	0.310
• Altro	0.67 (0.24 – 2.03)	0.492
Varici esofagee	3.57 (2.01 – 6.38)	<0.001*
MELD	1.08 (1.02 – 1.14)	0.007*
Albumina	0.82 (0.53 – 1.26)	0.377
Pregresso scompenso	1.37 (0.84 – 2.21)	0.209

## 5.2.8 Sopravvivenza

In figura 9 si può osservare l'impatto dell'HCC sulla sopravvivenza.



**Figura 9. Impatto dell'epatocarcinoma sulla sopravvivenza.** Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente (p-value <0,001).



La sopravvivenza mediana dei pazienti senza HCC si attesta a 153 mesi, mentre quella dei pazienti con HCC è di 40 mesi. La sopravvivenza a 5 anni è del 36% nei pazienti con HCC, mentre raggiunge il 73% nei pazienti affetti dalla sola cirrosi epatica.

L'analisi multivariata mostra che i pazienti affetti da HCC hanno un rischio di mortalità 2,48 volte superiore rispetto ai pazienti senza HCC. Un impatto statisticamente significativo lo ha anche la presenza di varici esofagee (rischio 1,36 volte superiore rispetto ai pazienti privi di varici), mentre non risulta statisticamente significativo l'aver avuto dei pregressi episodi di scompenso.

**Tabella XXII. Analisi multivariata sulla sopravvivenza.**

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Età	1.05 (1.03 – 1.06)	<0.001*
Sesso (M vs F)	1.18 (0.88 – 1.59)	0.262
HCC	2.48 (1.89 – 3.26)	<0.001*
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	0.72 (0.43 – 1.16)	0.181
• Alcol	0.92 (0.66 – 1.29)	0.643
• Alcol + HCV	1.59 (0.99 – 2.58)	0.054
• NASH	1.05 (0.65 – 1.71)	0.839
• Altro	1.01 (0.54 – 1.89)	0.973
Varici esofagee	1.36 (1.04 – 1.77)	0.025*
MELD	1.13 (1.09 – 1.17)	<0.001*
Albumina	0.55 (0.43 – 0.67)	<0.001*
Pregresso scompenso	1.27 (0.96 – 1.68)	0.095

Sono significativi anche il MELD (HR= 1,13) e l'albumina (HR=0,55).

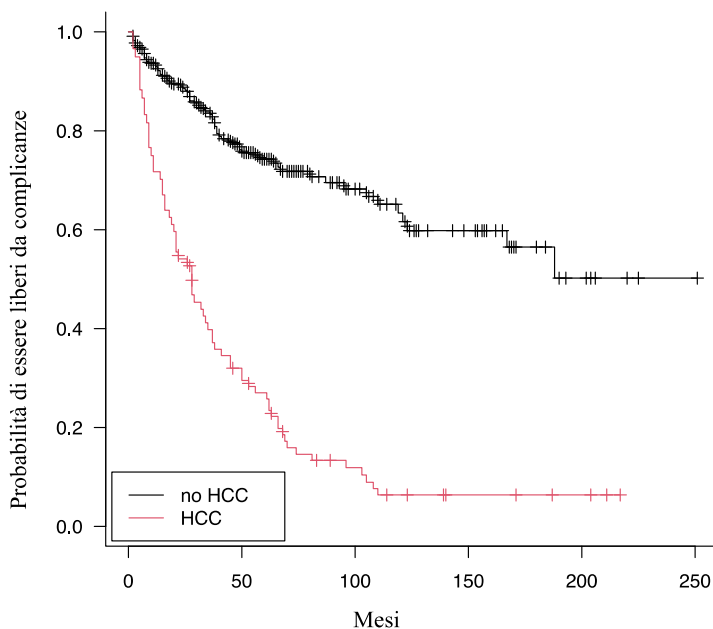
### **5.3 Analisi dell'impatto dell'HCC sullo sviluppo di complicanze e sulla sopravvivenza in funzione dello stadio di malattia**

Il nostro studio è proseguito valutando l'impatto dell'HCC all'interno delle diverse classi di Child-Pugh, in modo da valutare quanto la presenza di questa neoplasia incida sullo sviluppo di complicanze e sulla mortalità in pazienti con diversa gravità di scompenso della cirrosi all'inclusione. In questo studio sono stati analizzati 399 pazienti con Child A, 324 pazienti con Child B e 117 pazienti con Child C.

#### **5.3.1 Analisi sulla popolazione di pazienti con Child-Pugh A**

L'epatocarcinoma incide notevolmente sullo sviluppo di complicanze nei pazienti che rientrano nella classe Child A: a 27 mesi di follow-up il 50% dei pazienti affetti da

HCC ha sviluppato almeno una complicanza, mentre nei pazienti senza HCC la stessa percentuale si osserva a 188 mesi dall'inclusione. La probabilità di non aver avuto nessun episodio di scompenso a 5 anni di follow-up è del 74% nei pazienti senza HCC, mentre crolla al 26% nei pazienti con HCC (figura 10).



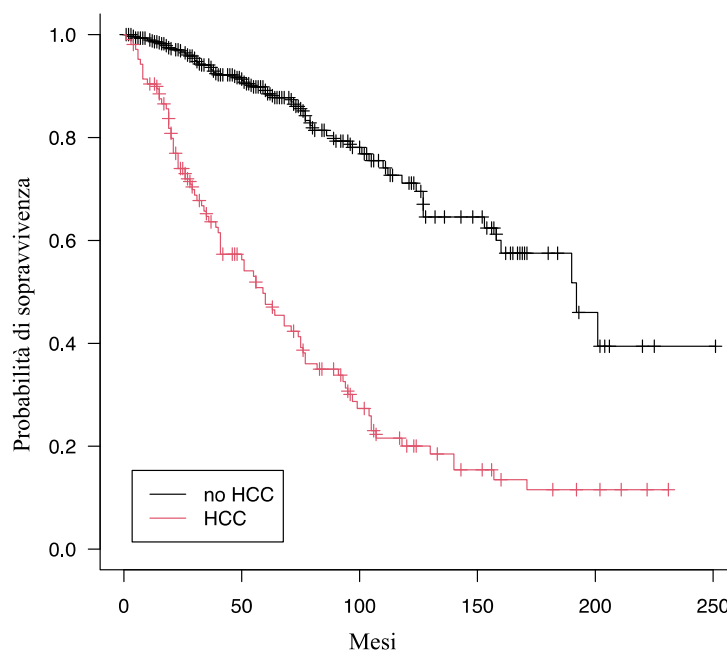
**Figura 10. Impatto dell'epatocarcinoma sullo sviluppo di complicanze nei pazienti con Child A.** Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente ( $p$ -value <0,001).

I dati riportati nella tabella XXIII confermano quanto osservato in figura 10: i pazienti con HCC hanno un rischio di sviluppare complicanze 3,04 volte superiore rispetto ai pazienti senza HCC. È significativa dal punto di vista statistico anche la presenza di varici esofagee (HR=2,21). Le restanti variabili non raggiungono la significatività statistica.

**Tabella XXIII. Analisi multivariata delle complicanze in pazienti con Child-Pugh A.**

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Età	1.01 (0.99 – 1.02)	0.419
Sesso (M vs F)	1.05 (0.71 – 1.56)	0.816
HCC	3.04 (2.30 – 5.03)	<0.001*
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	0.87 (0.46 – 1.63)	0.655
• Alcol	1.02 (0.64 – 1.62)	0.942
• Alcol + HCV	1.51 (0.84 – 2.69)	0.167
• NASH	1.37 (0.79 – 2.37)	0.260
• Altro	1.16 (0.54 – 2.52)	0.702
Varici esofagee	2.21 (1.51 – 3.22)	<0.001*
MELD	1.06 (0.99 – 1.15)	0.103

In figura 11 si può osservare l'impatto dell'epatocarcinoma sulla sopravvivenza: la sopravvivenza mediana dei pazienti senza HCC è di 190 mesi, mentre quella dei pazienti con HCC è di 59 mesi. La sopravvivenza a 5 anni dall'inclusione è dell'88% nei pazienti affetti soltanto da cirrosi, mentre crolla al 47% nei pazienti con HCC.



**Figura 11. Impatto dell'epatocarcinoma sulla sopravvivenza nei pazienti con Child A.** Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente ( $p$ -value  $<0,001$ ).

L'analisi multivariata riportata nella tabella XXIV mostra come i pazienti con HCC abbiano un rischio di mortalità 2,96 volte superiore rispetto ai pazienti con la sola cirrosi epatica. Risultano inoltre significativi dal punto di vista statistico anche l'età (HR=1,05), la presenza di varici esofagee (HR=1,69) e il MELD (HR=1,08).

**Tabella XXIV. Analisi multivariata della sopravvivenza in pazienti con Child-Pugh A.**

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Età	1.05 (1.04 – 1.07)	<0.001*
Sesso (M vs F)	0.87 (0.56 – 1.36)	0.542
HCC	2.96 (1.97 – 4.45)	<0.001*
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	0.43 (0.19 – 0.95)	0.037
• Alcol	1.26 (0.76 – 2.09)	0.363
• Alcol + HCV	1.85 (0.99 – 3.46)	0.052
• NASH	1.25 (0.68 – 2.29)	0.479
• Altro	1.21 (0.46 – 3.17)	0.699
Varici esofagee	1.69 (1.14 – 2.52)	0.008*
MELD	1.08 (1.01 – 1.17)	0.035*

### 5.3.2 Analisi sulla popolazione di pazienti con Child-Pugh B

L'HCC ha un peso nello sviluppo di complicanze anche nei pazienti con Child B: si osserva almeno una complicanza nel 50% dei pazienti senza HCC a 24 mesi, mentre nei pazienti con HCC sono sufficienti 10 mesi. A 5 anni il 34% dei pazienti senza HCC non ha mai sviluppato complicanze, contro il 12% dei pazienti con HCC (figura 12).

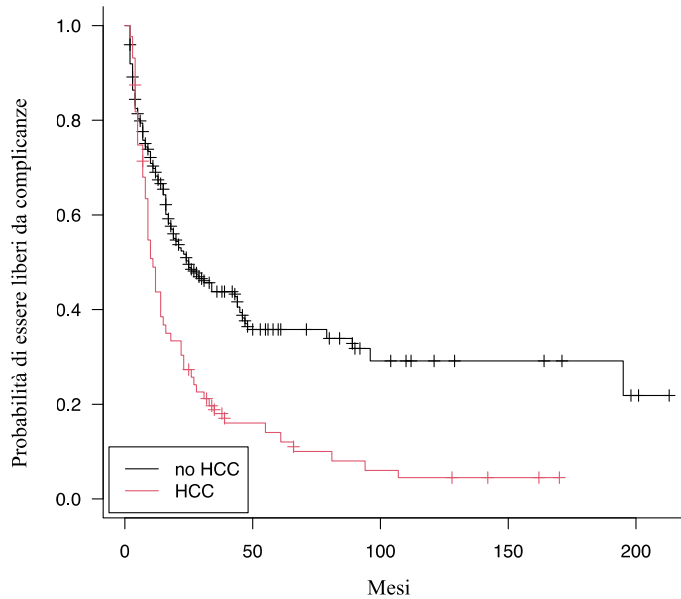


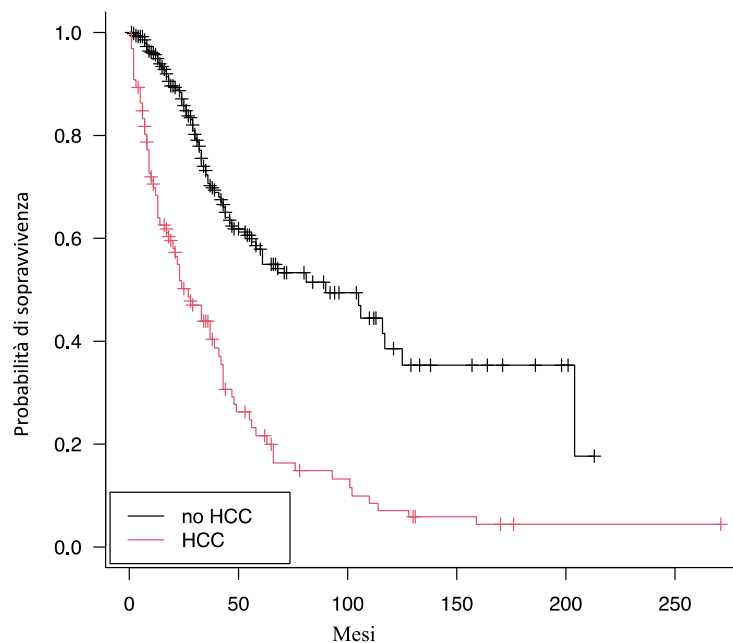
Figura 12. Impatto dell'epatocarcinoma sullo sviluppo di complicanze nei pazienti con Child B. Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente ( $p$ -value  $< 0,001$ ).

Dalla tabella XXV si evince che i pazienti con epatocarcinoma hanno un rischio di complicanze 1,89 volte superiore rispetto ai pazienti senza HCC. Risultano statisticamente significativi anche la presenza di varici esofagee (HR=1,75), il MELD (HR=1,06) e l'HBV rispetto all'HCV (HR=0,56). Le restanti variabili non raggiungono la significatività statistica.

Tabella XXV. Analisi multivariata delle complicanze in pazienti con Child-Pugh B.

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Età	1.00 (0.98 – 1.02)	0.736
Sesso (M vs F)	1.13 (0.75 – 1.57)	0.513
HCC	1.89 (1.31 – 2.66)	<0.001*
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	0.56 (0.32 – 0.95)	0.039*
• Alcol	0.72 (0.50 – 1.04)	0.081
• Alcol + HCV	0.61 (0.35 – 1.29)	0.127
• NASH	0.88 (0.49 – 1.78)	0.708
• Altro	0.56 (0.32 – 1.21)	0.088
Varici esofagee	1.75 (1.16 – 2.37)	0.002*
MELD	1.06 (1.02 – 1.12)	0.010*

Si osserva un notevole impatto dell'HCC anche sulla sopravvivenza: la sopravvivenza mediana dei pazienti senza HCC si attesta a 90 mesi, mentre scende a 24 mesi nei pazienti con HCC. La sopravvivenza a 5 anni è del 55% nei pazienti affetti soltanto da cirrosi epatica; nei pazienti con HCC, invece, è del 20% (figura 13).



**Figura 13. Impatto dell'epatocarcinoma sulla sopravvivenza nei pazienti con Child B.** Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente ( $p$ -value  $<0,001$ ).

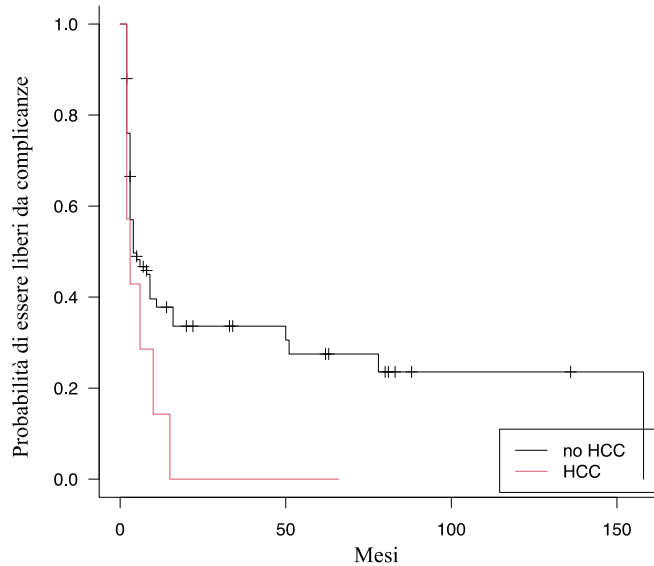
L'analisi multivariata esposta nella tabella XXVI mostra che i pazienti con HCC hanno un rischio di mortalità 2,41 volte maggiore rispetto ai pazienti senza neoplasia. Risultano significativi dal punto di vista statistico anche l'età (HR=1,05) e il MELD (HR=1,15), mentre le altre variabili non sono statisticamente significative.

**Tabella XXVI. Analisi multivariata della sopravvivenza in pazienti con Child-Pugh B.**

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Eta	1.05 (1.02 – 1.07)	<0.001*
Sesso (M vs F)	1.37 (0.86 – 2.18)	0.190
HCC	2.41 (1.59 – 3.63)	<0.001*
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	0.85 (0.41 – 1.73)	0.649
• Alcol	0.69 (0.42 – 1.12)	0.131
• Alcol + HCV	1.02 (0.45 – 2.33)	0.959
• NASH	0.61 (0.27 – 1.38)	0.233
• Altro	0.49 (0.20 – 1.23)	0.130
Varici esofagee	1.53 (0.99 – 2.37)	0.054
MELD	1.15 (1.08 – 1.22)	<0.001*

### 5.3.3 Analisi sulla popolazione di pazienti con Child-Pugh C

Dalla *figura 14* sembrerebbe che l'HCC giochi un ruolo nello sviluppo di complicanze anche in questi pazienti: a 8 mesi il 50% dei pazienti senza HCC ha sviluppato almeno una complicanza, mentre sono sufficienti 3 mesi per osservare almeno una complicanza nel 50% dei pazienti senza HCC. A 60 mesi solo il 26% dei pazienti senza HCC non sviluppa complicanze, mentre tutti i pazienti con HCC ne sviluppano almeno una.



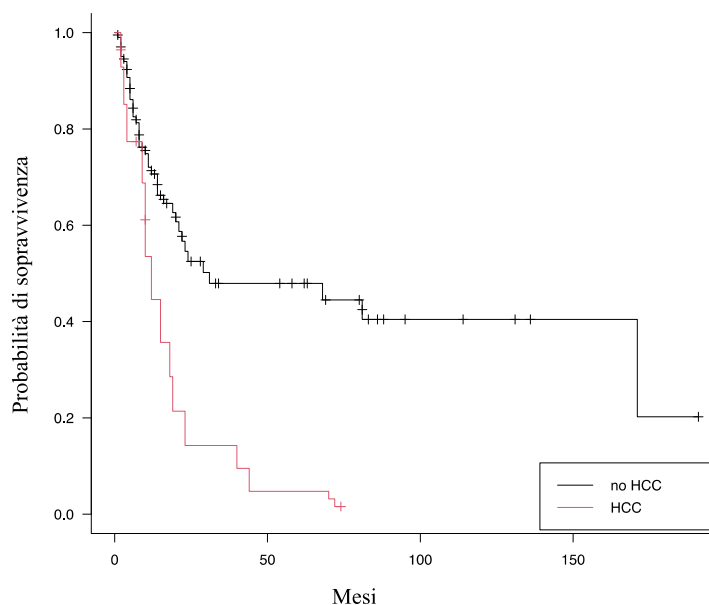
*Figura 14. Impatto dell'epatocarcinoma sullo sviluppo di complicanze nei pazienti con Child C. Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente (p-value=0,006).*

L'impatto dell'HCC, però, non viene confermato dall'analisi multivariata riportata nella tabella XXVI, che mostra come nessuna variabile raggiunga la significatività statistica. L'HCC si avvicina alla significatività statistica (p-value = 0,061), mostrando soltanto una tendenza ad aumentare il rischio di complicanze, con un HR=1,89.

**Tabella XXVII. Analisi multivariata delle complicanze in pazienti con Child-Pugh C.**

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Eta	1.01 (0.99 – 1.04)	0.368
Sesso (M vs F)	1.22 (0.70 – 2.11)	0.477
HCC	1.89 (0.97 – 3.72)	0.061
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	0.82 (0.33 – 2.05)	0.673
• Alcol	0.55 (0.27 – 1.10)	0.092
• Alcol + HCV	0.73 (0.26 – 2.04)	0.549
• NASH	0.61 (0.20 – 1.84)	0.380
• Altro	0.56 (0.12 – 2.59)	0.462
Varici esofagee	1.29 (0.80 – 2.10)	0.290
MELD	1.03 (0.97 – 1.08)	0.285

L'epatocarcinoma incide in modo importante anche sulla sopravvivenza: la sopravvivenza mediana nei pazienti senza HCC si attesta a 29 mesi, mentre crolla a 11 mesi nei pazienti con HCC. La sopravvivenza a 5 anni è del 45% nei pazienti senza HCC, percentuale che anche in questo caso crolla e si attesta al 4% nei pazienti con HCC (figura 15).



**Figura 15. Impatto dell'epatocarcinoma sulla sopravvivenza nei pazienti con Child C.** Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente ( $p$ -value  $<0,001$ ).

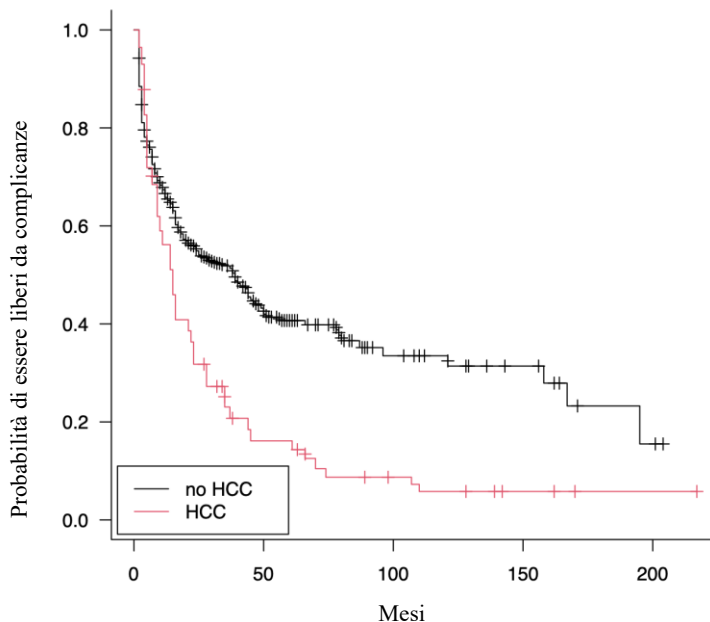
L'analisi multivariata esposta nella tabella XXVII mostra che i pazienti con HCC hanno un rischio di mortalità 2,42 volte superiore rispetto ai pazienti senza HCC. Alta variabile significativa dal punto di vista statistico è il MELD (HR=1,07). Le altre variabili non sono statisticamente significative.

**Tabella XXVIII. Analisi multivariata della sopravvivenza in pazienti con Child-Pugh C.**

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Età	1.03 (0.99 – 1.06)	0.058
Sesso (M vs F)	1.88 (0.96 – 4.29)	0.087
HCC	2.42 (1.21 – 5.21)	0.017*
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	0.96 (0.24 – 3.66)	0.957
• Alcol	1.03 (0.31 – 2.86)	0.955
• Alcol + HCV	1.08 (0.21 – 4.86)	0.919
• NASH	1.75 (0.33 – 7.61)	0.486
• Altro	1.86 (0.19 – 2.21)	0.591
Varici esofagee	0.90 (0.48 – 1.63)	0.759
MELD	1.07 (1.00 – 1.15)	0.047*

### 5.3.4 Analisi sulla popolazione di pazienti con pregresso scompenso

A completamento dell'analisi è stato studiato anche l'impatto dell'HCC sullo sviluppo di complicanze e sulla sopravvivenza tra i soli pazienti che all'inclusione avevano già avuto dei pregressi episodi di scompenso epatico, presenti in numero di 487 all'interno del nostro studio. In termini di complicanze, l'HCC impatta in modo significativo: dopo 14 mesi di follow-up il 50% dei pazienti affetti da epatocarcinoma ha sviluppato almeno una complicanza; la stessa percentuale all'interno del gruppo di pazienti senza HCC viene raggiunta a 38 mesi dall'inclusione. A 5 anni di follow-up il 60% dei pazienti senza HCC sviluppa almeno una complicanza, contro l'86% dei pazienti con HCC.



**Figura 16.** *Impatto dell'epatocarcinoma sullo sviluppo di complicanze nei pazienti con pregresso scompenso. Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente (p-value <0,001).*

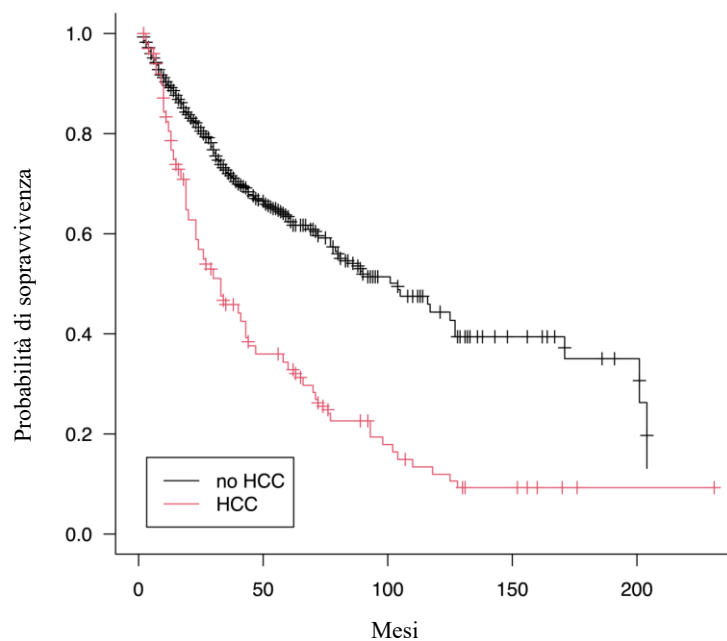
L'analisi multivariata riportata nella tabella XXIX conferma che l'epatocarcinoma incide sullo sviluppo di complicanze anche in questo gruppo di pazienti: i pazienti con HCC hanno un rischio 1,93 volte superiore di sviluppare almeno una complicanza della cirrosi rispetto ai pazienti affetti dalla sola cirrosi epatica. Anche la presenza di varici esofagee raggiunge la significatività statistica e aumenta il rischio di sviluppare complicanze di 1,49 volte. Sono significativi dal punto di vista statistico anche l'età (HR=1,01), l'alcol (HR=0,64), il MELD (HR=1,09) e l'albumina (HR=0,72).



**Tabella XXIX. Analisi multivariata delle complicanze in pazienti con pregresso scompenso.**

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Età	1.01 (1.00 – 1.03)	0.027*
Sesso (M vs F)	1.03 (0.76 – 1.38)	0.856
HCC	1.93 (1.36 – 2.74)	<0.001*
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	0.24 (0.54 – 1.39)	0.559
• Alcol	0.64 (0.46 – 0.90)	0.011*
• Alcol + HCV	0.85 (0.51 – 1.42)	0.547
• NASH	0.89 (0.53 – 1.51)	0.691
• Altro	0.41 (0.20 – 0.80)	0.009*
Varici esofagee	1.49 (1.12 – 1.97)	0.005*
MELD	1.09 (1.06 – 1.12)	<0.001*
Albumina	0.72 (0.57 – 0.91)	0.006*

L'epatocarcinoma incide notevolmente e più severamente anche sulla sopravvivenza: la sopravvivenza mediana si attesta a 101 mesi nei pazienti senza HCC, mentre scende a 30 mesi nei pazienti con HCC. La sopravvivenza a 5 anni è del 63% nei pazienti senza HCC, percentuale che crolla al 33% nei pazienti con HCC (*figura 17*).



**Figura 17. Impatto dell'epatocarcinoma sulla sopravvivenza nei pazienti con pregresso scompenso. Grafico di Simon & Makuch con HCC variabile tempo-dipendente (p-value <0,001).**

La tabella XXX conferma quanto osservato in *figura 17*: l'HCC ha un impatto statisticamente significativo e molto rilevante dal punto di vista clinico, infatti i pazienti con HCC hanno un rischio di mortalità 2,18 volte superiore rispetto ai pazienti senza HCC. Raggiungono la significatività statistica anche l'età (HR=1,04), l'eziologia alcolica (HR=0,66), il MELD (HR=1,14) e i valori sierici di albumina (HR=0,63).

**Tabella XXX. Analisi multivariata della sopravvivenza in pazienti con pregresso scompenso.**

Variabile	HR (IC 95%)	p-value
Età	1.04 (1.03 – 1.06)	<0.001*
HCC	2.18 (1.51 – 3.14)	<0.001*
<b>Eziologia (vs HCV):</b>		
• HBV	0.69 (0.35 – 1.36)	0.289
• Alcol	0.66 (0.43 – 1.00)	0.051*
• Alcol + HCV	1.13 (1.59 – 2.15)	0.708
• NASH	0.89 (0.47 – 1.68)	0.716
• Altro	0.65 (0.28 – 1.49)	0.308
Varici esofagee	1.26 (0.89 – 1.79)	0.184
MELD	1.14 (1.09 – 1.18)	<0.001*
Albumina	0.63 (0.47 – 0.86)	0.003*

## 5.4 Ruolo dell'ALBI grade e del trattamento sullo sviluppo di complicanze e sulla sopravvivenza nei pazienti con HCC

A questo punto il nostro studio è proseguito con un'analisi basata solamente sulla popolazione di pazienti con HCC per valutare quanto il trattamento della neoplasia e l'ALBI grade incidano sullo sviluppo di complicanze e sulla sopravvivenza. Il follow-up per i pazienti la cui inclusione precedeva la diagnosi di HCC è stato ricalcolato a partire dalla data della diagnosi di HCC. In questo modo, l'HCC non è più una variabile tempo-dipendente, il che permette di effettuare un'analisi univariata dei dati raccolti (modello di Fine & Gray). Nella tabella XXXI a pagina seguente è riportata la ripartizione della popolazione di pazienti con HCC per quanto riguarda l'essere stati o meno trattati e l'ALBI grade.

Tabella XXXI. Caratteristiche dei pazienti con HCC.

Variabile	n = 251
<b>Trattamento</b>	
• Trattati	221 (86%)
• Non trattati	34 (13%)
<b>ALBI Grade</b>	
• 1	63 (25)
• 2	144 (57)
• 3	27 (11)

### 5.4.1 Analisi delle complicanze

In figura 18 si può osservare l'andamento dell'incidenza cumulativa delle complicanze della cirrosi per i soli pazienti con HCC a partire dalla diagnosi; il decesso e il trapianto sono considerati eventi competitivi. Si può notare come la ripidità della curva sia massima nei primi 25 mesi di follow-up, tant'è che più della metà di questi pazienti dopo due anni ha già sviluppato almeno una complicanza.

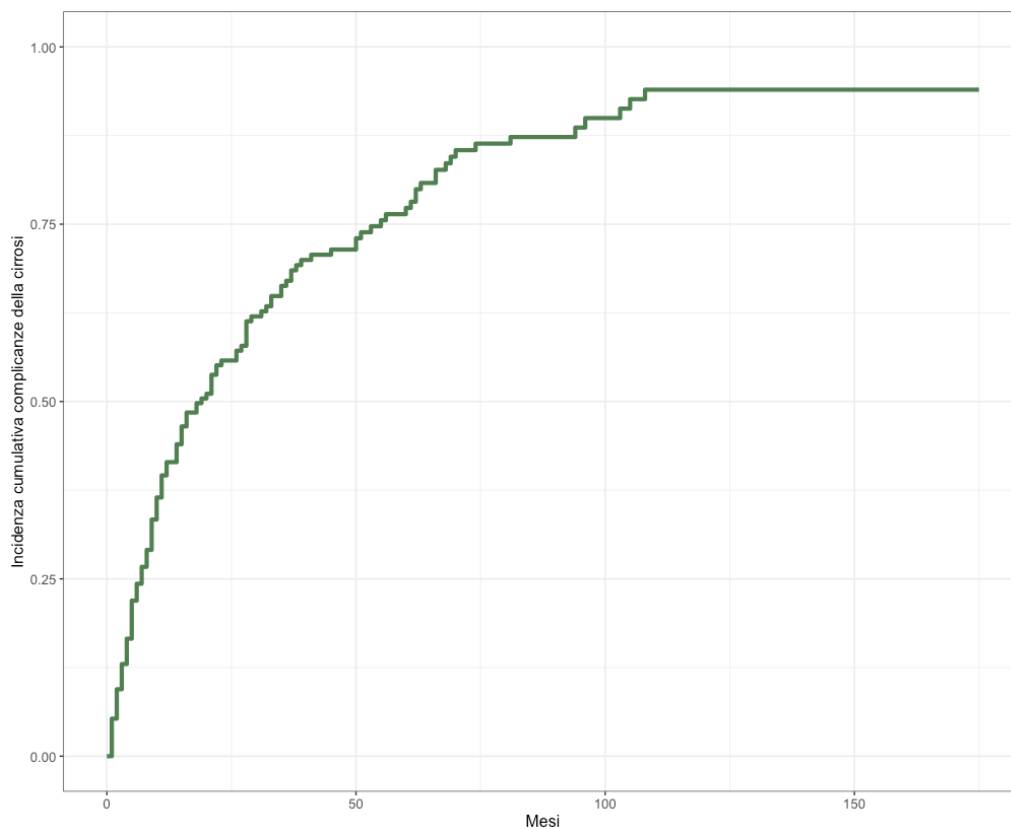
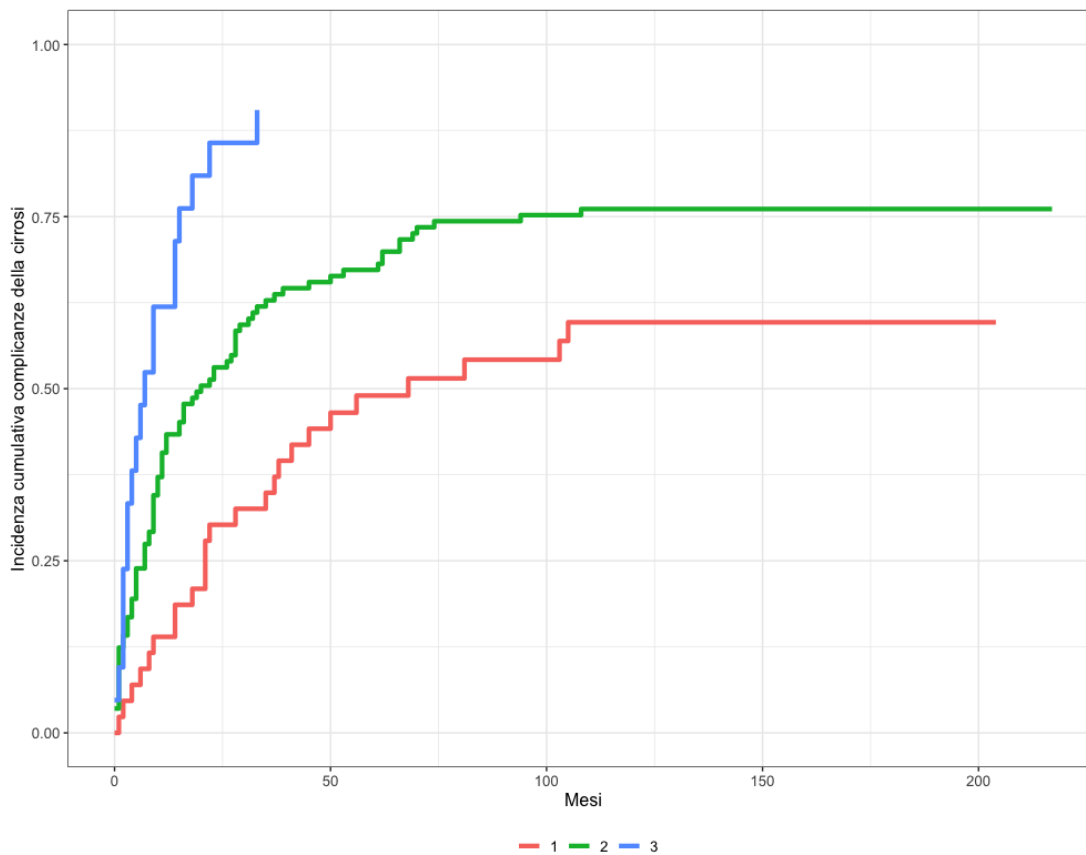


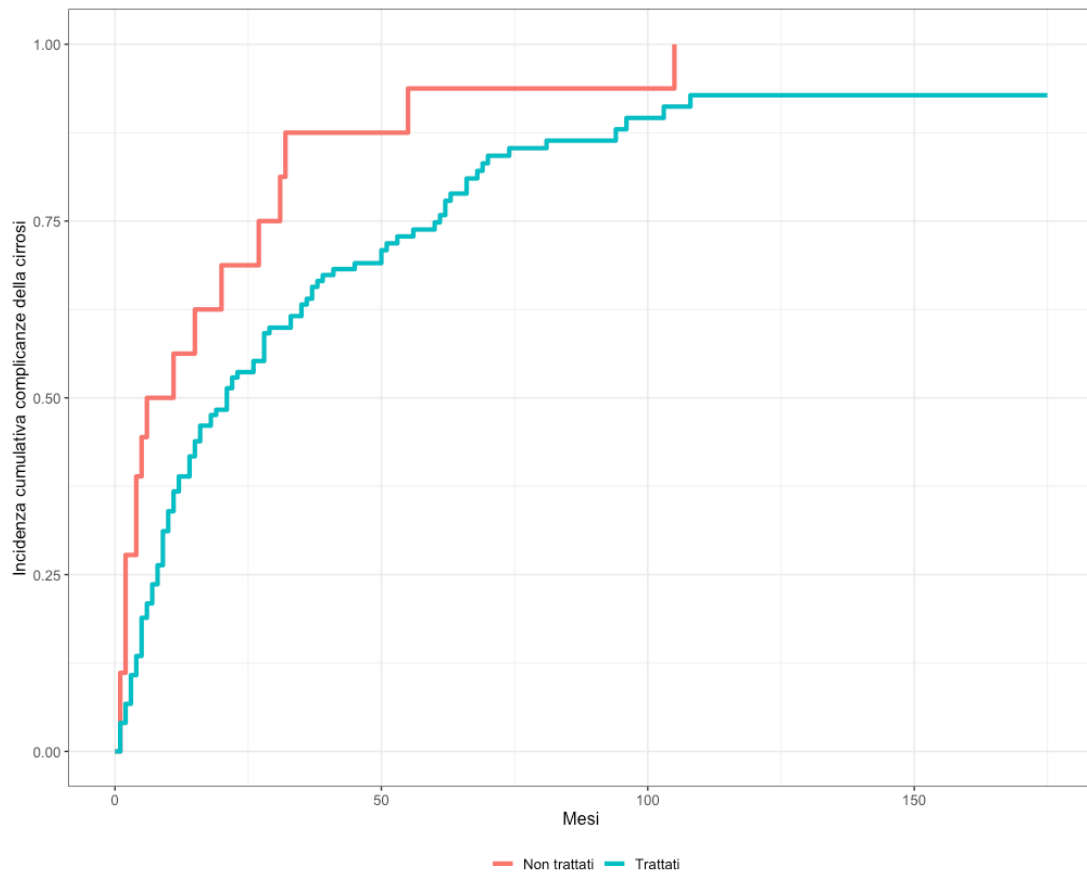
Figura 18. Incidenza cumulativa delle complicanze della cirrosi a partire dalla diagnosi di epatocarcinoma. Morte e trapianto sono considerati eventi competitivi.

In *figura 19* si può osservare l'incidenza cumulativa di complicanze stratificata sulla base dell'ALBI grade. Dal grafico si può osservare come all'aumentare dell'ALBI grade aumenti in modo netto anche l'incidenza cumulativa delle complicanze: a 25 mesi di follow-up circa il 30% dei pazienti con ALBI grade =1 sviluppa almeno una complicanza, percentuale che sale a oltre il 50% nei pazienti con ALBI grade =2 e che raggiunge l'85% circa nei pazienti con ALBI grade =3.



**Figura 19.** Incidenza cumulativa delle complicanze della cirrosi stratificata sulla base dell'ALBI grade alla diagnosi di epatocarcinoma ( $p$ -value <0,001).

In *figura 20* a pagina seguente si può osservare l'incidenza cumulativa delle complicanze della cirrosi stratificata sulla base del trattamento: a 25 mesi di follow up tale incidenza raggiunge il 53% nei pazienti trattati, mentre supera il 70% nei pazienti non trattati.



**Figura 20.** Incidenza cumulativa delle complicanze della cirrosi stratificata sulla base del trattamento ( $p$ -value = 0,005).

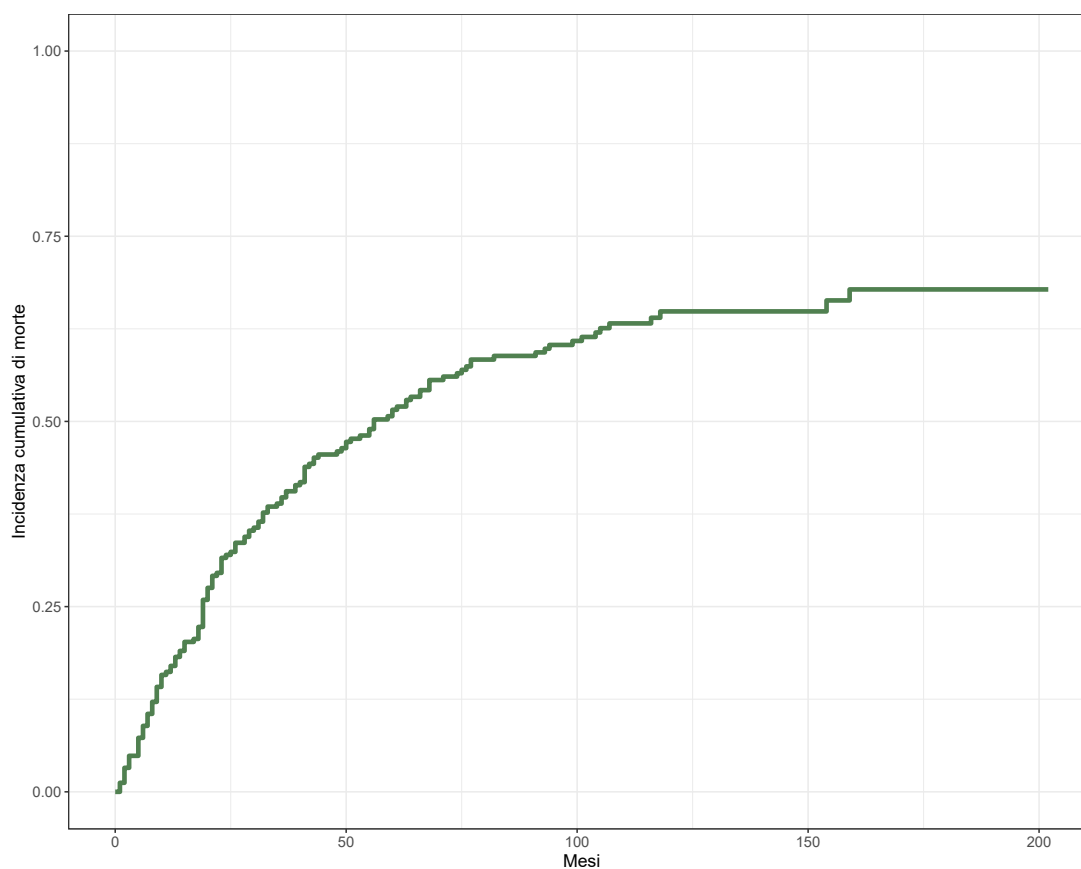
In tabella XXXII a pagina seguente è riportata l'analisi univariata eseguita con il modello di Fine & Gray relativa a quanto osservato finora. La significatività statistica è raggiunta da tutte le variabili considerate. In particolare, i pazienti che rientrano nei gradi 2 e 3 dell'ALBI grade mostrano un rischio rispettivamente 2,11 volte e 6,66 volte superiore di sviluppare complicanze rispetto ai pazienti con ALBI grade = 1 e i pazienti trattati hanno un rischio di sviluppare complicanze più basso rispetto ai non trattati (HR=0,55).

**Tabella XXXII. Analisi univariata delle complicanze nei pazienti con HCC.**

Variabile	HR (CI 95%)	p-value
<b>ALBI Grade:</b>		
• 2 (vs 1)	2.11 (1.39 – 3.20)	<0.001*
• 3 (vs 1)	6.66 (3.84 – 10.5)	<0.001*
<b>Trattamento:</b>		
• Trattati (vs non trattati)	0.55 (0.32 – 0.95)	0.033*

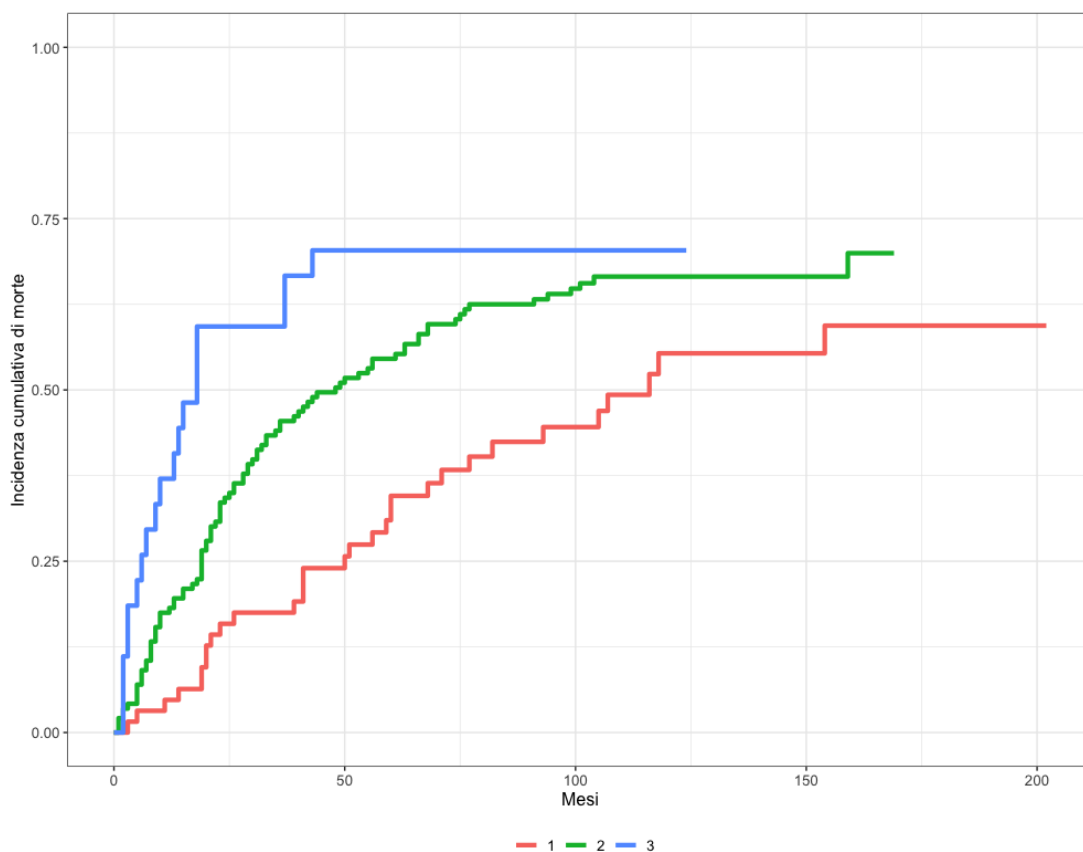
### 5.4.2 Analisi della sopravvivenza

In *figura 21* è rappresentata l'incidenza cumulativa di morte nei soli pazienti con epatocarcinoma a partire dalla diagnosi di HCC. Si può osservare come la metà dei decessi si verifichi nei primi 5 anni. La curva dell'incidenza cumulativa di morte ha la sua massima ripidità nei primi 25 mesi: in questo periodo di tempo si verificano infatti più del 30% dei decessi.



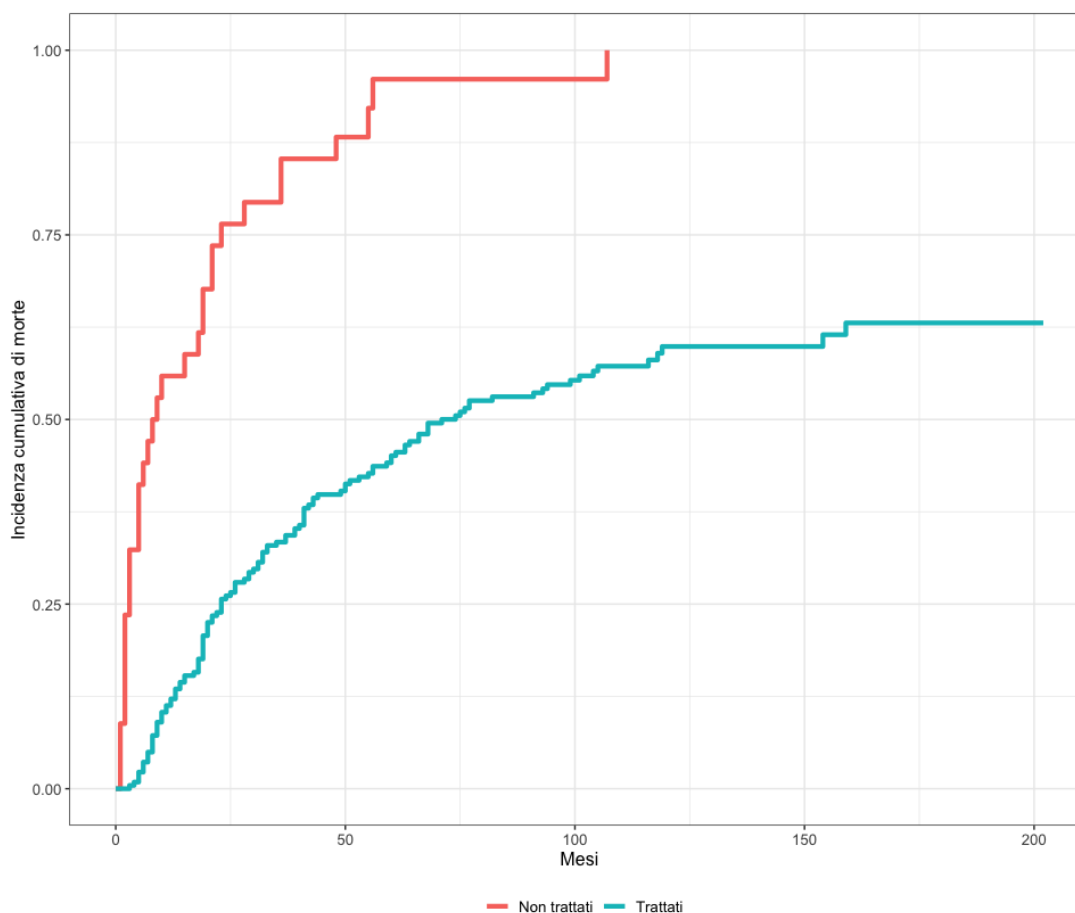
**Figura 21. Incidenza cumulativa di morte a partire dalla diagnosi di epatocarcinoma.**

In figura 22 è riportata l'incidenza cumulativa di morte stratificata sulla base dell'ALBI grade: si può notare come essa aumenti all'aumentare dell'ALBI grade. A 50 mesi di follow-up l'incidenza cumulativa di morte raggiunge il 25% nei pazienti con ALBI grade=1, supera il 50% nei pazienti con ALBI grade=2 e si attesta a oltre il 70% nei pazienti con ALBI grade=3.



**Figura 22. Incidenza cumulativa di morte stratificata sulla base dell'ALBI grade alla diagnosi di epatocarcinoma ( $p$ -value=0,018).**

In figura 23 a pagina seguente si può osservare l'andamento dell'incidenza cumulativa di morte stratificata per trattamento. Appare netta la differenza tra trattati e non trattati: a 25 mesi l'incidenza cumulativa di morte tra i pazienti trattati è appena superiore al 25%, mentre supera il 75% tra i non trattati.



**Figura 23. Incidenza cumulativa di morte stratificata sulla base del trattamento** ( $p$ -value <0,001).

Nella tabella XXXIII è riportata l'analisi univariata relativa alla sopravvivenza. Tutte le variabili in esame raggiungono la significatività statistica: i pazienti che rientrano nei gradi 2 e 3 dell'ALBI grade hanno un rischio di mortalità rispettivamente 1,66 volte e 2,26 volte maggiore rispetto ai pazienti con ALBI grade=1 e i pazienti trattati hanno un rischio di mortalità molto più basso rispetto ai pazienti non trattati (HR=0,21).

**Tabella XXXIII. Analisi univariata della sopravvivenza nei pazienti con HCC.**

Variabile	HR (CI 95%)	p-value
<b>ALBI Grade:</b>		
• 2 (vs 1)	1.66 (1.15 – 2.39)	0.007*
• 3 (vs 1)	2.26 (1.21 – 4.22)	0.010*
<b>Trattamento:</b>		
• Trattati (vs non trattati)	0.21 (0.13 – 0.30)	<0.001*



## 6 DISCUSSIONE

I tumori del fegato sono la terza causa più comune di morte dovuta a neoplasia e occupano il sesto posto per incidenza (142). L'epatocarcinoma rende conto del 90% dei tumori primitivi epatici e ogni anno l'1-4% dei pazienti con cirrosi epatica sviluppa un HCC (139). La cirrosi epatica è il principale fattore di rischio per lo sviluppo di HCC, indipendentemente dall'eziologia, tant'è che nell'80-90% dei casi il carcinoma epatocellulare insorge su una sottostante cirrosi. A livello mondiale, i principali fattori di rischio per lo sviluppo di HCC sono le epatiti virali e l'epatopatia alcolica, anche se la prevalenza crescente delle malattie metaboliche sta facendo emergere un'ampia quota di HCC associato a NAFLD, soprattutto nei paesi ad alto reddito (147-149). La vaccinazione e la terapia contro l'HBV, le campagne di prevenzione dirette a contrastare la trasmissione sessuale e iatrogena di HBV e HCV e la disponibilità degli antivirali ad azione diretta (DAA), efficaci contro l'HCV, hanno permesso una riduzione dei casi di epatopatia cronica virale, il che ha comportato a sua volta un calo della quota degli HCC ad eziologia virale, eziologia che però risulta ancora molto presente in Italia (tant'è che l'HCV rimane la principale causa di HCC nel nostro paese, con il 43% dei casi), seppure destinata a ridursi nel tempo (144,150-154). Nonostante ciò, l'incidenza e la mortalità dell'HCC hanno un andamento crescente in numerosi Paesi europei e in Nord America e il numero di nuove diagnosi di tumori primitivi del fegato e dei connessi decessi potrebbe salire di oltre il 55% tra il 2020 e il 2040 (143,146). Vista la crescente importanza di questa neoplasia, risulta fondamentale non solo studiare come gestire e trattare al meglio il tumore stesso, aspetto che ha già accentrato su di sé molto interesse (infatti è recente la transizione osservata nel contesto del trattamento dalla gerarchia di stadio alla gerarchia terapeutica, la quale permetterebbe una maggiore fluidità e una maggiore appropriatezza nella scelta della terapia), ma anche comprendere quali siano le conseguenze della sua insorgenza sulla malattia epatica di base, ovvero la cirrosi epatica (218). Essa si può suddividere in cirrosi compensata, con un rischio di morte pari a 5 volte quello della popolazione generale, e in cirrosi scompensata, con un rischio di morte che in questo caso è 10 volte

quello della popolazione generale (4). Lo sviluppo di complicanze, quindi, rappresenta un vero e proprio spartiacque prognostico per i pazienti affetti da cirrosi epatica, motivo per il quale appare di primaria importanza capire se l'insorgenza di epatocarcinoma comporti anche un aumentato rischio di scompenso dell'epatopatia: fino ad ora tale neoplasia non è mai stata considerata un marker di scompenso della malattia epatica (224). Infatti, per quanto sia ragionevole supporre che l'HCC abbia un ruolo nello sviluppo di complicanze della cirrosi epatica, visto che esso può contribuire allo sviluppo di ipertensione portale, al momento non è noto se e in che misura la presenza di epatocarcinoma incida sul verificarsi degli episodi di scompenso della cirrosi. Il nostro studio si è inserito proprio in questo contesto, con lo scopo di chiarire questo aspetto: abbiamo valutato un'ampia coorte di pazienti con cirrosi epatica (876 pazienti in totale), suddividendoli in due gruppi: pazienti affetti soltanto da cirrosi (618 soggetti) e pazienti affetti da cirrosi e HCC (258 soggetti). L'età media appare maggiore nei pazienti con HCC, dato atteso considerando che in questi pazienti l'epatocarcinoma si è sviluppato successivamente e conseguentemente alla comparsa della cirrosi epatica. La mediana dei punteggi risultanti dalla classificazione di Child-Pugh e dal MELD all'inclusione risulta superiore di 1 punto nei pazienti senza HCC, il che riflette la diversa quota di pazienti con Child A, B e C presenti nei due gruppi oggetto di studio (rispettivamente 57%, 35% e 8% nei pazienti con HCC, 45%, 39% e 16% nei pazienti senza HCC). Questi dati si riflettono anche nella percentuale di pazienti che ha già sviluppato almeno una complicanza prima dell'inclusione nello studio: la quota di pazienti con pregresso scompenso è 2,56 volte superiore nei pazienti senza HCC rispetto ai pazienti con HCC. Queste differenze nella classificazione di Child-Pugh all'inclusione potrebbero derivare in parte anche dal fatto che la diagnosi di HCC è stata raggiunta quasi nell'80% dei casi nel contesto della sorveglianza: questi pazienti erano quindi soggetti a controlli ambulatoriali semestrali, i quali consentono di gestire al meglio le eventuali alterazioni a carico di bilirubina, albumina, INR e creatinina o eventuali episodi di scompenso ascitico o di encefalopatia epatica; l'inclusione dei pazienti senza HCC, invece, risale in molti casi al momento della diagnosi di cirrosi, che viene spesso scoperta soltanto quando dà segno di sé attraverso alterazioni

biochimiche o episodi di scompenso dell'epatopatia, con il risultato di far ottenere ai pazienti dei punteggi più alti negli score; in ogni caso, come spiegato a pagina precedente, i pazienti senza HCC sono nel 64% dei casi dei soggetti che avevano già sviluppato almeno una complicanza della cirrosi, pertanto possono più facilmente dare luogo a ulteriori episodi di scompenso (224).

## **6.1 Impatto dell'HCC sullo sviluppo di complicanze e sulla sopravvivenza**

Le analisi riportate nel paragrafo 5.2 mostrano che l'HCC ha un impatto statisticamente significativo sullo sviluppo di scompenso ascitico (HR=2,78), ascite refrattaria (HR=3,73), encefalopatia epatica (HR=1,70) ed emorragie digestive correlate all'ipertensione portale (HR=1,78), mentre tale impatto non raggiunge la significatività statistica analizzando lo sviluppo di PBS e HRS. Il fatto che non si osservi un impatto significativo in termini di numero di eventi non significa, tuttavia, che l'epatocarcinoma non incida sulla gravità o sulla gestibilità degli episodi di scompenso che si verificano: infatti, sono da poco usciti i risultati di uno studio presentato al congresso EASL 2023 che mostrano che l'HCC è un fattore di rischio indipendente per il fallimento del trattamento iniziale della PBS e per un alto tasso di mortalità a breve termine (mortalità a 30 giorni) nei pazienti con cirrosi epatica complicata da PBS, il che, quindi, suggerisce che in questo caso l'HCC abbia un ruolo non tanto nel determinare un aumento del numero di eventi, quanto più nel determinare eventi più gravi e meno trattabili (227). Questa maggior gravità si può altresì rilevare prendendo in considerazione altre complicanze che invece sono significative anche per numero di eventi verificatisi: considerando l'ascite, infatti, si osserva un aumentato rischio non solo di scompenso ascitico in generale, ma anche specificamente di ascite refrattaria: questo ha delle importanti implicazioni prognostiche, in quanto l'ascite refrattaria si associa ad una prognosi molto severa, con sopravvivenza mediana dalla diagnosi di 6 mesi (4). Nel complesso, i pazienti con HCC hanno un rischio 2,51 volte maggiore di sviluppare complicanze rispetto ai pazienti senza HCC. Questi risultati contribuiscono

a spiegare la riduzione della sopravvivenza che si osserva nei pazienti con HCC: questi soggetti, infatti, hanno un rischio di mortalità 2,48 volte maggiore rispetto ai pazienti senza HCC.

## **6.2 Impatto dell'HCC sullo sviluppo di complicanze e sulla sopravvivenza in funzione dello stadio di malattia**

Dalle analisi proposte nel paragrafo 5.3 emerge che l'HCC ha un ruolo nello sviluppo di complicanze e un notevole impatto sulla sopravvivenza anche analizzando separatamente i pazienti appartenenti alle diverse classi di Child-Pugh all'inclusione: tra pazienti che rientrano nella classe Child A, quelli con HCC hanno un rischio 3,04 volte superiore di sviluppare complicanze e un rischio di mortalità 2,96 volte maggiore; tra i pazienti che rientrano nella classe Child B, quelli con HCC hanno un rischio 1,89 volte superiore di sviluppare complicanze e un rischio di mortalità 2,41 volte maggiore; nell'analisi multivariata delle complicanze nei pazienti con Child C la variabile HCC non raggiunge la significatività statistica: ciò è legato alla ridotta numerosità campionaria di questo gruppo di pazienti rispetto ai precedenti, ma il grafico in figura 14 permette di vedere comunque la tendenza dei pazienti con HCC a sviluppare un maggior numero di complicanze. La significatività statistica viene invece raggiunta per quanto riguarda la sopravvivenza: i pazienti con Child C e HCC hanno un rischio di mortalità 2,42 volte maggiore rispetto ai pazienti con Child C senza HCC. L'impatto dell'epatocarcinoma sullo sviluppo di complicanze, quindi, è superiore nei pazienti con cirrosi in buon compenso all'inclusione (Child A), mentre nei pazienti che all'inclusione hanno un'epatopatia scompensata o quantomeno caratterizzata da una ridotta funzionalità epatica (Child B e C) il peso dell'HCC è inferiore, complice il fatto che si tratta di pazienti che indipendentemente dalla presenza di HCC sviluppano più complicanze dei pazienti con Child A. L'analisi sui pazienti con pregresso scompenso permette di operare un'analisi sui soggetti che hanno già sviluppato almeno una complicanza della cirrosi, a prescindere dalla classe di Child-Pugh all'inclusione. Ciò permette di osservare che l'HCC ha un'importante influenza sullo sviluppo di

complicanze anche tra i pazienti che, avendo già esperito almeno un episodio di scompenso dell'epatopatia, sono di per sé maggiormente proni a sviluppare ulteriori complicanze: la stabilità di una malattia epatica ricompensata, infatti, è inferiore rispetto a quella di una cirrosi che non ha mai dato luogo a complicanze (224). Anche tra questi pazienti il carcinoma epatocellulare fa la differenza: i soggetti con HCC hanno un rischio 1,93 volte superiore di sviluppare complicanze e un rischio di mortalità 2,18 volte maggiore rispetto ai pazienti senza HCC.

I dati osservati finora indicano che l'epatocarcinoma ha un forte impatto sullo sviluppo di complicanze sia nei pazienti con cirrosi compensata, sia nei pazienti con cirrosi già andata incontro a scompenso prima dell'inclusione nello studio o al momento dell'inclusione, il che rende la presenza di HCC un fattore predittivo per lo sviluppo di complicanze della cirrosi. Ciò implica che è necessaria una maggiore attenzione terapeutica nella gestione e stabilizzazione di questi pazienti, al fine di migliorarne la qualità di vita, se non la prognosi.

### **6.3 Ruolo dell'ALBI grade e del trattamento sullo sviluppo di complicanze e sulla sopravvivenza.**

Le analisi presentate nel paragrafo 5.4 riguardano soltanto i pazienti con epatocarcinoma e hanno permesso di validare e confermare le ottime capacità prognostiche dell'ALBI grade: la suddivisione nei tre gradi operata da questo sistema permette di distinguere con notevole affidabilità tre diverse classi di rischio non solo per lo sviluppo di complicanze, ma anche per la mortalità: i pazienti con ALBI grade =2 hanno un rischio di sviluppare complicanze 2,11 volte maggiore rispetto ai pazienti con ALBI grade =1; tale rischio diventa 6,66 volte maggiore confrontando i pazienti con ALBI grade =3 con i soggetti con ALBI =1. Per quanto riguarda la sopravvivenza, i pazienti con ALBI grade =2 hanno un rischio di mortalità 1,66 volte maggiore rispetto ai pazienti con ALBI grade =1, rischio che diventa 2,26 volte maggiore confrontando i pazienti con ALBI grade =3 con i soggetti con ALBI grade =1. L'interpretazione delle figure 20 e 23 risulta invece più complessa: innanzitutto, va considerato che i pazienti

che non vengono trattati sono nella quasi totalità dei casi pazienti con un HCC tanto avanzato da non permettere alcun approccio terapeutico o pazienti la cui malattia epatica di base o le cui comorbidità non consentono di intervenire a causa di un rapporto rischi/benefici sbilanciato a favore dei primi. Fatta questa considerazione, si può notare come, nonostante venga rilevata una differenza statisticamente significativa tra pazienti trattati e non trattati sia analizzando lo sviluppo di complicanze, sia analizzando la sopravvivenza, c'è un notevole divario nell'entità dell'apertura delle curve nei due grafici: mentre le curve che descrivono l'incidenza cumulativa delle complicanze nei trattati e nei non trattati si posizionano relativamente vicine l'una all'altra, le curve che invece delineano l'incidenza cumulativa di morte mostrano un netto distacco. Tale divario trova conferma anche nell'analisi univariata stratificata sulla base del trattamento. Ciò che sembra quindi emergere dalle figure 20 e 23 è che le complicanze che si verificano nei due gruppi in esame siano diverse, o quantomeno differiscano in termini di gravità: infatti, nei pazienti non trattati l'incidenza cumulativa di complicanze aumenta quasi di pari passo con l'incidenza cumulativa di morte, mentre nei pazienti trattati si può osservare una notevole differenza di andamento tra la curva che riporta l'incidenza cumulativa di complicanze e la curva che rappresenta invece l'incidenza cumulativa di morte. Questa differenza sembra suggerire che le complicanze che si verificano nei pazienti trattati impattino in modo meno rilevante sulla sopravvivenza di quanto non facciano le complicanze che si verificano nei pazienti non trattati. Il trattamento potrebbe quindi avere un'importanza centrale non solo nella gestione del tumore, ma anche, indirettamente, nel controllo dello sviluppo di complicanze più severe e/o meno trattabili.

#### **6.4 Limiti dello studio e prospettive future**

Questa analisi ha permesso di fare chiarezza sul ruolo dell'HCC nello sviluppo di complicanze della cirrosi, ma è caratterizzata da alcuni limiti legati al disegno dello studio: si tratta infatti di uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico, i cui risultati dovranno quindi essere verificati attraverso studi prospettici con altre coorti di validazione. Inoltre, all'interno di questo studio non presenti pazienti trattati con i

nuovi farmaci immunoterapici o anti-angiogenici, pertanto il loro ruolo e impatto in questo contesto dovrà essere analizzato da ulteriori studi che ne comprendano l'utilizzo. Entrando nel merito dello scompenso di malattia, attraverso lo studio di casistiche più ampie e caratterizzate da un maggior livello di dettaglio riguardo la gravità delle complicanze si potranno in futuro chiarire alcuni aspetti; in particolare, si potrà valutare se le complicanze che si verificano nei pazienti con HCC siano caratterizzate o meno da una diversa gravità e/o da una differente trattabilità rispetto a quelle che si osservano nei pazienti affetti soltanto da cirrosi. Un'analisi analoga che riguardi i soli pazienti con HCC, suddivisi in pazienti trattati e non trattati, potrebbe permettere di capire se l'ipotesi che le complicanze nei due gruppi siano diverse o differiscano per gravità sia corretta. Andrà inoltre chiarito cosa vi sia alla base di questa diversa gravità: un'ipotesi è che i pazienti trattati sviluppino complicanze meno gravi perché la loro malattia, essendo trattabile, è meno avanzata e il trattamento stesso, permettendo in buona parte dei casi di rallentare o stabilizzare la progressione di malattia, potrebbe contribuire a ridurre la gravità delle complicanze sviluppate, ritardando nel tempo il verificarsi di complicanze più severe, che riflettono uno stadio più avanzato di malattia e che si traducono in un maggior numero di decessi. Nonostante le complicanze a genesi iatrogena che si sono verificate come conseguenza di trattamenti locoregionali o di interventi di resezione epatica lungo il periodo di degenza post-procedurale siano state escluse da quelle registrate nel corso del follow-up, non si può tuttavia respingere l'ipotesi che tali trattamenti possano avere degli effetti sulla capacità di compenso del fegato a distanza di tempo: andrà quindi chiarito anche se vi sia un ruolo del trattamento stesso nello sviluppo di complicanze.

## 7 CONCLUSIONI

L'epatocarcinoma ha un notevole impatto sull'evoluzione clinica della cirrosi epatica, dimostrandosi un importante marker per lo sviluppo di scompenso della malattia: i pazienti affetti da HCC hanno un rischio maggiore di sviluppare scompenso ascitico, ascite refrattaria, encefalopatia epatica ed emorragie digestive correlate all'ipertensione portale. Tale impatto si osserva sia nei pazienti con malattia compensata, sia nei pazienti che hanno già avuto dei pregressi episodi di scompenso. La stabilità della malattia compensata risulta quindi più fragile nei pazienti con HCC, il che suggerisce che dovrebbe essere posta una maggiore attenzione alla prevenzione dello sviluppo di complicanze in questi soggetti. Allo stesso modo, anche la malattia già scompensata tende a complicarsi maggiormente nei pazienti con HCC, suggerendo la necessità di scegliere con attenzione la strategia terapeutica volta a gestire le complicanze, per riportare questi soggetti ad una condizione di compenso di malattia il più stabile possibile. Il trattamento dell'HCC, controllando o arrestando la progressione tumorale, sembra avere un ruolo nel rallentare la comparsa delle complicanze della cirrosi maggiormente associate a decesso: scegliere l'approccio terapeutico più appropriato appare quindi fondamentale sia per la gestione della neoplasia, sia, indirettamente, per il controllo dello sviluppo di complicanze più severe e/o meno trattabili.



## 8 BIBLIOGRAFIA

1. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol.* marzo 2014;14(3):181–94.
2. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* novembre 2018;392(10159):1736–88.
3. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology.* gennaio 2019;70(1):151–71.
4. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *The Lancet.* ottobre 2021;398(10308):1359–76.
5. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* marzo 2020;5(3):245–66.
6. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* ottobre 2020;396(10258):1204–22.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet.* dicembre 2012;380(9859):2095–128.
8. World Health Organization. Global hepatitis report 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [citato 2 maggio 2023]. 83 p. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>
9. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology.* agosto 2017;67(2):370–98.
10. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet.* dicembre 2014;384(9959):2053–63.
11. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer

worldwide. *Journal of Hepatology*. ottobre 2006;45(4):529–38.

12. Iloeje UH, Yang H, Su J, Jen C, You S, Chen C. Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load. *Gastroenterology*. marzo 2006;130(3):678–86.

13. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level.

14. Yang HI, Lu SN, Wang LY, Chen CJ. Hepatitis B e Antigen and the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2002;

15. Falla AM, Hofstraat SHI, Duffell E, Hahné SJM, Tavošchi L, Veldhuijzen IK. Hepatitis B/C in the countries of the EU/EEA: a systematic review of the prevalence among at-risk groups. *BMC Infect Dis*. dicembre 2018;18(1):79.

16. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. marzo 2017;2(3):161–76.

17. Stroffolini T, Sagnelli E, Gaeta GB, Sagnelli C, Andriulli A, Brancaccio G, et al. Characteristics of liver cirrhosis in Italy: Evidence for a decreasing role of HCV aetiology. *European Journal of Internal Medicine*. marzo 2017;38:68–72.

18. Lin J. Virus-related liver cirrhosis: Molecular basis and therapeutic options. *WJG*. 2014;20(21):6457.

19. Farci P, Bukh J, Purcell RH. The quasispecies of hepatitis C virus and the host immune response. *Springer Semin Immunopathol*. marzo 1997;19(1):5–26.

20. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *The Lancet*. giugno 2009;373(9682):2223–33.

21. Global Status Report on Alcohol 2004. World Health Organization; 2004. 94 p.

22. WHO. Global status report on alcohol and health 2014. 2014.

23. Stein E, Cruz-Lemini M, Altamirano J, Ndugga N, Couper D, Abraldes JG, et al. Heavy daily alcohol intake at the population level predicts the weight of alcohol in cirrhosis burden worldwide. *Journal of Hepatology*. novembre 2016;65(5):998–1005.

24. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis: Alcohol and liver cirrhosis. *Drug and Alcohol Review*. 18 gennaio 2010;29(4):437–45.

25. Deleuran T, Grønbaek H, Vilstrup H, Jepsen P. Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* giugno 2012;35(11):1336–42.
26. Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *Journal of Hepatology.* luglio 2013;59(1):160–8.
27. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts.* 2016;9(2):65–90.
28. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *Journal of Hepatology.* marzo 2019;70(3):531–44.
29. Fan JG, Kim SU, Wong VWS. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *Journal of Hepatology.* ottobre 2017;67(4):862–73.
30. Obesity and overweight [Internet]. [citato 4 maggio 2023]. Disponibile su: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
31. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults: Systematic review: epidemiology of NAFLD and NASH. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* agosto 2011;34(3):274–85.
32. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* gennaio 2018;15(1):11–20.
33. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* luglio 2016;64(1):73–84.
34. Trépo E, Romeo S, Zucman-Rossi J, Nahon P. PNPLA3 gene in liver diseases. *Journal of Hepatology.* agosto 2016;65(2):399–412.
35. Luo F, Oldoni F, Das A. TM6SF2: A Novel Genetic Player in Nonalcoholic Fatty Liver and Cardiovascular Disease. *Hepatol Commun.* marzo 2022;6(3):448–60.
36. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology.* luglio 2020;73(1):202–9.
37. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C,

et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. maggio 2020;158(7):1999-2014.e1.

38. Eslam M, Sanyal AJ, George J. Toward More Accurate Nomenclature for Fatty Liver Diseases. *Gastroenterology*. settembre 2019;157(3):590–3.

39. Eslam M, Ratziu V, George J. Yet more evidence that MAFLD is more than a name change. *Journal of Hepatology*. aprile 2021;74(4):977–9.

40. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Yoshinaga S, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int*. dicembre 2020;40(12):3018–30.

41. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int*. settembre 2020;40(9):2082–9.

42. Liberal R, Krawitt EL, Vierling JM, Manns MP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cutting edge issues in autoimmune hepatitis. *Journal of Autoimmunity*. dicembre 2016;75:6–19.

43. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 12 aprile 2018;4(1):18017.

44. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune Hepatitis—Immunologically Triggered Liver Pathogenesis—Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Journal of Immunology Research*. 25 novembre 2019;2019:1–19.

45. De Boer YS, Van Gerven NMF, Zwieters A, Verwer BJ, Van Hoek B, Van Erpecum KJ, et al. Genome-Wide Association Study Identifies Variants Associated With Autoimmune Hepatitis Type 1. *Gastroenterology*. agosto 2014;147(2):443-452.e5.

46. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: A nationwide study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1 gennaio 2008;43(10):1232–40.

47. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: Effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology*. luglio 2005;42(1):53–62.

48. Roberts S, Therneau T, Czaja A. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. marzo 1996;110(3):848–57.

49. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajana S, Redeker A. Factors

Predicting Relapse and Poor Outcome in Type I Autoimmune Hepatitis: Role of Cirrhosis Development, Patterns of Transaminases During Remission and Plasma Cell Activity in the Liver Biopsy. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. agosto 2004;99(8):1510.

50. Liberal R, Grant CR. Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding. *WJH*. 2016;8(28):1157.

51. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience. *Hepatology*. marzo 1997;25(3):541–7.

52. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. febbraio 2018;66(2):345–60.

53. Olsen AL, Bloomer SA, Chan EP, Gaça MDA, Georges PC, Sackey B, et al. Hepatic stellate cells require a stiff environment for myofibroblastic differentiation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. luglio 2011;301(1):G110–8.

54. Wipff PJ, Rifkin DB, Meister JJ, Hinz B. Myofibroblast contraction activates latent TGF- $\beta$ 1 from the extracellular matrix. *Journal of Cell Biology*. 17 dicembre 2007;179(6):1311–23.

55. Bari K. Treatment of portal hypertension. *WJG*. 2012;18(11):1166.

56. Wanless IR. The Role of Vascular Injury and Congestion in the Pathogenesis of Cirrhosis: the Congestive Escalator and the Parenchymal Extinction Sequence. *Curr Hepatology Rep*. marzo 2020;19(1):40–53.

57. Ramachandran P, Dobie R, Wilson-Kanamori JR, Dora EF, Henderson BEP, Luu NT, et al. Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level. *Nature*. 21 novembre 2019;575(7783):512–8.

58. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *Journal of Hepatology*. aprile 2015;62(1):S15–24.

59. Tschumperlin DJ, Ligresti G, Hilscher MB, Shah VH. Mechanosensing and fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2 gennaio 2018;128(1):74–84.

60. Nardelli S, Riggio O, Gioia S, Puzzone M, Pelle G, Ridola L. Spontaneous porto-systemic shunts in liver cirrhosis: Clinical and therapeutical aspects. *WJG*. 21 aprile 2020;26(15):1726–32.

61. Schaffner F, Popper H. Capillarization of Hepatic Sinusoids in Man. *Gastroenterology*. marzo 1963;44(3):239–42.
62. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: Too much, not enough: The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: Too much, not enough. *Hepatology*. febbraio 2002;35(2):478–91.
63. McAvoy NC, Semple S, Richards JMJ, Robson AJ, Patel D, Jardine AGM, et al. Differential visceral blood flow in the hyperdynamic circulation of patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. maggio 2016;43(9):947–54.
64. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric Oxide as a Mediator of Hemodynamic Abnormalities and Sodium and Water Retention in Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 20 agosto 1998;339(8):533–41.
65. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, Jalan R, Clària J, Trebicka J, et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. marzo 2021;74(3):670–85.
66. Turco L, Reiberger T, Vitale G, La Mura V. Carvedilol as the new non-selective beta-blocker of choice in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Liver International*. giugno 2023;43(6):1183–94.
67. Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *Journal of Hepatology*. marzo 2009;50(3):604–20.
68. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. settembre 2015;63(3):743–52.
69. Ohnishi K, Sato S, Saito M, Terabayashi H, Nakayama T, Saito M, Chin N, Iida S, Nomura F, Okuda K. Clinical and portal hemodynamic features in cirrhotic patients having a large spontaneous splenorenal and/or gastrosplenic shunt. *Am J Gastroenterol*. 1986 Jun;81(6):450-5.
70. Saad WEA. Vascular Anatomy and the Morphologic and Hemodynamic Classifications of Gastric Varices and Spontaneous Portosystemic Shunts Relevant to the BRTO Procedure. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. giugno 2013;16(2):60–100.
71. Simón-Talero M, Roccarina D, Martínez J, Lampichler K, Baiges A, Low G, et al. Association Between Portosystemic Shunts and Increased Complications and Mortality in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. maggio 2018;154(6):1694-1705.e4.
72. Acharya C, Bajaj JS. Chronic Liver Diseases and the Microbiome—Translating Our Knowledge of Gut Microbiota to Management of Chronic Liver Disease.

Gastroenterology. gennaio 2021;160(2):556–72.

73. Solé C, Guilly S, Da Silva K, Llopis M, Le-Chatelier E, Huelin P, et al. Alterations in Gut Microbiome in Cirrhosis as Assessed by Quantitative Metagenomics: Relationship With Acute-on-Chronic Liver Failure and Prognosis. *Gastroenterology*. gennaio 2021;160(1):206-218.e13.

74. Balmer ML, Slack E, de Gottardi A, Lawson MAE, Hapfelmeier S, Miele L, et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med*. 21 maggio 2014;6(237):237ra66.

75. Jalan R, D'Amico G, Trebicka J, Moreau R, Angeli P, Arroyo V. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *Journal of Hepatology*. luglio 2021;75:S14–26.

76. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *Journal of Hepatology*. ottobre 2020;73(4):842–54.

77. Wong F. Innovative Approaches to the Management of Ascites in Cirrhosis. *JHEP Reports*. aprile 2023;100749.

78. Ginés P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V, Rodés J. Pathogenesis of Ascites in Cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 1997;17(3):175–89.

79. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. agosto 2018;69(2):406–60.

80. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis: Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy. *Liver International*. 21 maggio 2010;30(7):937–47.

81. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology*. 1996 Jan;23(1):164-76.

82. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003 Jul;38(1):258-66.

83. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver

cirrhosis. *Journal of Hepatology*. gennaio 2014;60(1):197–209.

84. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *Journal of Hepatology*. giugno 2014;60(6):1310–24.

85. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *Journal of Hepatology*. gennaio 2000;32(1):142–53.

86. Vilstrup H. *Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL*. 2014;

87. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of Hepatology*. dicembre 2020;73(6):1526–47.

88. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, et al. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. luglio 2017;66(1):198–208.

89. Bajaj JS, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Varma RR, Franco J, Binion DG, et al. Navigation skill impairment: Another dimension of the driving difficulties in minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 14 novembre 2007;47(2):596–604.

90. Fabrellas N, Moreira R, Carol M, Cervera M, De Prada G, Perez M, et al. Psychological Burden of Hepatic Encephalopathy on Patients and Caregivers. *Clin Transl Gastroenterol*. aprile 2020;11(4):e00159.

91. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 13 settembre 2018;4(1):23.

92. Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. marzo 2017;15(3):438–445.e5.

93. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. agosto 2005;42(2):439–47.

94. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 1 gennaio 2010;59(01):105–10.

95. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in



patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2008;48:S93–103.

96. Sanyal AJ, Boyer TD, Frederick RT, Wong F, Rossaro L, Araya V, et al. Reversal of hepatorenal syndrome type 1 with terlipressin plus albumin vs. placebo plus albumin in a pooled analysis of the OT-0401 and REVERSE randomised clinical studies. *Aliment Pharmacol Ther*. giugno 2017;45(11):1390–402.

97. Intravenous Albumin in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *N Engl J Med*. 2 dicembre 1999;341(23):1773–4.

98. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*. dicembre 1994;20(6):1495–501.

99. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: Epidemiology and clinical features. *Hepatology*. gennaio 2007;45(1):223–9.

100. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, et al. Renal Failure in Patients With Cirrhosis and Sepsis Unrelated to Spontaneous Bacterial Peritonitis: Value of MELD Score. *Gastroenterology*. dicembre 2005;129(6):1944–53.

101. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology*. ottobre 1996;111(4):1002–10.

102. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut*. 1 gennaio 2010;59(01):98–104.

103. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. dicembre 2000;119(6):1637–48.

104. Leithead JA, Ferguson JW, Bates CM, Davidson JS, Lee A, Bathgate AJ, et al. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut*. 1 marzo 2009;58(3):443–9.

105. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*. maggio 1998;27(5):1227–32.

106. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology*. aprile 2019;156(5):1368-1380.e10.
107. Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int*. febbraio 2018;38:126–33.
108. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. Longo DL, curatore. *N Engl J Med*. 28 maggio 2020;382(22):2137–45.
109. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology*. dicembre 2014;61(6):1385–96.
110. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*. giugno 2013;144(7):1426-1437.e9.
111. Zaccherini G, Weiss E, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Reports*. febbraio 2021;3(1):100176.
112. Piano S, Tonon M, Vettore E, Stanco M, Pilutti C, Romano A, et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. dicembre 2017;67(6):1177–84.
113. Gambino C, Piano S, Angeli P. Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis. *JCM*. 26 settembre 2021;10(19):4406.
114. APASL ACLF Working Party, Choudhury A, Jindal A, Maiwall R, Sharma MK, Sharma BC, et al. Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models. *Hepatol Int*. settembre 2017;11(5):461–71.
115. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology*. novembre 2014;61(5):1038–47.
116. Wiegand J, Berg T. The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis. *Deutsches Ärzteblatt international* [Internet]. 8 febbraio 2013 [citato 9 maggio 2023]; Disponibile su: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2013.0085>
117. Soresi M. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. *WJG*. 2014;20(48):18131.
118. Zheng J, Guo H, Zeng J, Huang Z, Zheng B, Ren J, et al. Two-dimensional

Shear-Wave Elastography and Conventional US: The Optimal Evaluation of Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Radiology*. aprile 2015;275(1):290–300.

119. Udell JA, Wang CS, Timmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, et al. Does This Patient With Liver Disease Have Cirrhosis? *JAMA*. 22 febbraio 2012;307(8):832.

120. Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, Detlefsen S, Antonsen S, Krag A. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology*. aprile 2018;154(5):1369–79.

121. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. maggio 2019;156(6):1717–30.

122. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of Hepatology*. 1 aprile 2011;54(4):650–9.

123. Hagström H, Thiele M, Roelstraete B, Söderling J, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-proven alcohol-related liver disease: a population-based nationwide cohort study of 3453 patients. *Gut*. 1 gennaio 2021;70(1):170–9.

124. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. maggio 2020;158(6):1611-1625.e12.

125. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. luglio 2021;70(7):1375–82.

126. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *Journal of Hepatology*. 1 dicembre 2017;67(6):1265–73.

127. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *The Lancet*. 19 ottobre 2019;394(10207):1451–66.

128. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 24 novembre 2018;392(10161):2313–24.

129. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et

al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. aprile 2022;76(4):959–74.

130. Koh C, Heller T. Approach to the diagnosis of portal hypertension: Diagnosis of Portal Hypertension. *Clinical Liver Disease*. novembre 2012;1(5):133–5.

131. D’Amico G, Morabito A, D’Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of Hepatology*. 1 marzo 2018;68(3):563–76.

132. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*. gennaio 2006;44(1):217–31.

133. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7(1):122–8.

134. Llach J, Ginès P, Arroyo V, Rimola A, Titó L, Badalamenti S, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology*. febbraio 1988;94(2):482–7.

135. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. agosto 2007;133(2):481–8.

136. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*. luglio 1987;7(4):660–4.

137. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *N Engl J Med*. 4 settembre 2008;359(10):1018–26.

138. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) for ages 12 and older - Clinical Calculators - Hepatitis C Online [Internet]. [citato 10 maggio 2023]. Disponibile su: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/meld>

139. Kamath PS, Shah V. Overview of cirrhosis. In: Qayed E, Shahnava N, eds. *Sleisenger and Fordtran’s gastrointestinal and liver disease: review and assessment*, 11th edn. Philadelphia, PA: Elsevier, 2020: 1164–71.

140. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *Journal of Hepatology*. febbraio 2020;72(2):250–61.

141. Leong TYM, Leong ASY. Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *HPB*. marzo 2005;7(1):5–15.
142. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin*. maggio 2021;71(3):209–49.
143. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. gennaio 2019;156(2):477-491.e1.
144. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. novembre 2018;68(6):394–424.
145. White DL, Thrift AP, Kanwal F, Davila J, El-Serag HB. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in All 50 United States, From 2000 Through 2012. *Gastroenterology*. marzo 2017;152(4):812-820.e5.
146. Rungay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *Journal of Hepatology*. dicembre 2022;77(6):1598–606.
147. Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: Two growing epidemics with a potential link. *Cancer*. 15 dicembre 2009;115(24):5651–61.
148. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: An emerging menace. *Journal of Hepatology*. giugno 2012;56(6):1384–91.
149. Dyson J, Jaques B, Chattopadyhay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *Journal of Hepatology*. 1 gennaio 2014;60(1):110–7.
150. Romano' L, Paladini S, Van Damme P, Zanetti AR. The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. *Digestive and Liver Disease*. gennaio 2011;43:S2–7.
151. Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo Y, et al. Antiviral Therapy Reduces Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Hepatitis C Virus–Related Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. febbraio 2010;8(2):192–9.
152. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic

hepatitis C. *Hepatology*. settembre 2010;52(3):833–44.

153. Garuti F, Neri A, Avanzato F, Gramenzi A, Rampoldi D, Rucci P, et al. The changing scenario of hepatocellular carcinoma in Italy: an update. *Liver Int*. marzo 2021;41(3):585–97.

154. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis*. 1 settembre 2015;61(5):730–40.

155. Valean S, Acalovschi M, Dumitrascu DL, Ciobanu L, Nagy G, Chira R. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis – a systematic review of the literature published between 1989-2016. *Medicine and Pharmacy Reports* [Internet]. 19 aprile 2019 [citato 13 maggio 2023]; Disponibile su: <https://medpharmareports.com/index.php/mpr/article/view/1228>

156. Furuta M, Tanaka H, Shiraishi Y, Uchida T, Imamura M, Fujimoto A, et al. Characterization of HBV integration patterns and timing in liver cancer and HBV-infected livers. *Oncotarget*. 18 maggio 2018;9(38):25075–88.

157. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. *Hepatology*. maggio 2009;49(S5):S13–21.

158. Tu T, Budzinska M, Shackel N, Urban S. HBV DNA Integration: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Viruses*. 10 aprile 2017;9(4):75.

159. Tarocchi M. Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis. *WJG*. 2014;20(33):11630.

160. Elmore LW, Hancock AR, Chang SF, Wang XW, Chang S, Callahan CP, et al. Hepatitis B virus X protein and p53 tumor suppressor interactions in the modulation of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 23 dicembre 1997;94(26):14707–12.

161. Ueda H, Ullrich SJ, Gangemi JD, Kappel CA, Ngo L, Feitelson MA, et al. Functional inactivation but not structural mutation of p53 causes liver cancer. *Nat Genet*. 1 gennaio 1995;9(1):41–7.

162. Wang XW, Gibson MK, Vermeulen W, Yeh H, Forrester K, Stürzbecher HW, et al. Abrogation of p53-induced Apoptosis by the Hepatitis B Virus X Gene1. *Cancer Research*. 1 dicembre 1995;55(24):6012–6.

163. Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. In: *Advances in Cancer Research* [Internet]. Elsevier; 2021 [citato 30 aprile 2023]. p. 1–61. Disponibile su: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065230X20300671>

164. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The Etiology of Hepatocellular Carcinoma and Consequences for Treatment. *The Oncologist*. 1 novembre 2010;15(S4):14–22.
165. Desai A, Sandhu S, Lai JP, Sandhu DS. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A comprehensive review. *WJH*. 27 gennaio 2019;11(1):1–18.
166. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A reappraisal. *Digestive and Liver Disease*. maggio 2010;42(5):341–7.
167. Ray RB, Meyer K, Ray R. Hepatitis C Virus Core Protein Promotes Immortalization of Primary Human Hepatocytes. *Virology*. maggio 2000;271(1):197–204.
168. Alotaibi AS, Alghamdi W, Marotta P, Qumosani K. A266 HEPATOCELLULAR CARCINOMA PREVALENCE IN NON-CIRRHOTIC HEPATITIS C PATIENTS. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 1 marzo 2018;1(suppl\_2):383–4.
169. Bertolini E, Bassi F, Fornaciari G. Development of hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic, long-term responder to antiviral therapy, chronic hepatitis C patient: what kind of surveillance? *Annals of Gastroenterology*.
170. Huang CF, Yeh ML, Tsai PC, Hsieh MH, Yang HL, Hsieh MY, et al. Baseline gamma-glutamyl transferase levels strongly correlate with hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with successful hepatitis C virus eradication. *Journal of Hepatology*. luglio 2014;61(1):67–74.
171. Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology*. agosto 2014;25(8):1526–35.
172. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*. febbraio 2019;70(2):284–93.
173. Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: A review and a point of view. *WJG*. 2014;20(43):15943.
174. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: Synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus: Risk factors for hepatocellular carcinoma: Synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*. novembre 2002;36(5):1206–13.
175. Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S. *Cancer*. 1 settembre 2004;101(5):1009–17.

176. Brooks PJ, Theruvathu JA. DNA adducts from acetaldehyde: implications for alcohol-related carcinogenesis. *Alcohol*. aprile 2005;35(3):187–93.
177. Setshedi M, Wands JR, De La Monte SM. Acetaldehyde Adducts in Alcoholic Liver Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2010;3(3):178–85.
178. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TAR, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. giugno 2010;51(6):1972–8.
179. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. gennaio 2018;67(1):123–33.
180. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. aprile 2021;18(4):223–38.
181. Perumpail RB. Pathogenesis of hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic nonalcoholic fatty liver disease: Potential mechanistic pathways. *WJH*. 2015;7(22):2384.
182. Piñero F, Pages J, Marciano S, Fernández N, Silva J, Anders M, et al. Fatty liver disease, an emerging etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina. *WJH*. 27 gennaio 2018;10(1):41–50.
183. Margini C, Dufour JF. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int*. marzo 2016;36(3):317–24.
184. Karagozian R, Derdák Z, Baffy G. Obesity-associated mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Metabolism*. maggio 2014;63(5):607–17.
185. Stickel F, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications. *Gut*. 1 ottobre 2010;59(10):1303–7.
186. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology*. dicembre 2015;62(6):1723–30.
187. Kumar P, Mahato DK, Kamle M, Mohanta TK, Kang SG. Aflatoxins: A Global Concern for Food Safety, Human Health and Their Management. *Front Microbiol* [Internet]. 17 gennaio 2017 [citato 13 maggio 2023];07. Disponibile su: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.02170/full>



188. Aguilar F, Hussain SP, Cerutti P. Aflatoxin B1 induces the transversion of G-->T in codon 249 of the p53 tumor suppressor gene in human hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 15 settembre 1993;90(18):8586–90.
189. Hamid AS, Tesfamariam IG, Zhang Y, Zhang ZG. Aflatoxin B1-induced hepatocellular carcinoma in developing countries: Geographical distribution, mechanism of action and prevention. *Oncology Letters*. aprile 2013;5(4):1087–92.
190. Mekuria AN, Routledge MN, Gong YY, Sisay M. Aflatoxins as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. dicembre 2020;21(1):39.
191. Kew MC. Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver Int*. dicembre 2003;23(6):405–9.
192. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC, Llovet JM. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. ottobre 2015;149(5):1226-1239.e4.
193. Hui AM, Makuuchi M, Li X. Cell cycle regulators and human hepatocarcinogenesis. *Hepatogastroenterology*. 1998 Sep-Oct;45(23):1635-42.
194. Ogunwobi OO, Harricharran T, Huaman J, Galuza A, Odumuwagon O, Tan Y, et al. Mechanisms of hepatocellular carcinoma progression. *WJG*. 21 maggio 2019;25(19):2279–93.
195. Villanueva A, Luedde T. The transition from inflammation to cancer in the liver. *Clinical Liver Disease*. ottobre 2016;8(4):89–93.
196. Allaire M, Rudler M, Thabut D. Portal hypertension and hepatocellular carcinoma: Des liaisons dangereuses.... *Liver Int*. agosto 2021;41(8):1734–43.
197. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *Journal of Hepatology*. maggio 2009;50(5):923–8.
198. Schulze K, Nault JC, Villanueva A. Genetic profiling of hepatocellular carcinoma using next-generation sequencing. *Journal of Hepatology*. novembre 2016;65(5):1031–42.
199. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. Longo DL, curatore. *N Engl J Med*. 11 aprile 2019;380(15):1450–62.
200. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000

patients. *Nat Med.* giugno 2017;23(6):703–13.

201. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *The American Journal of Medicine.* ottobre 1996;101(4):422–34.

202. Yang HI, Yuen MF, Chan HLY, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *The Lancet Oncology.* giugno 2011;12(6):568–74.

203. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology.* maggio 2018;154(6):1706-1718.e1.

204. Schoenberger H, Chong N, Fetzer DT, Rich NE, Yokoo T, Khatri G, et al. Dynamic Changes in Ultrasound Quality for Hepatocellular Carcinoma Screening in Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 1 luglio 2022;20(7):1561-1569.e4.

205. Singal AG, Reig M, Villanueva A. Emerging Tools for Hepatocellular Carcinoma Surveillance. *Am J Gastroenterol.* dicembre 2022;117(12):1948–51.

206. Yoon JH, Lee JM, Lee DH, Joo I, Jeon JH, Ahn SJ, et al. A Comparison of Biannual Two-Phase Low-Dose Liver CT and US for HCC Surveillance in a Group at High Risk of HCC Development. *Liver Cancer.* 2020;9(5):503–17.

207. Kim SY, An J, Lim YS, Han S, Lee JY, Byun JH, et al. MRI With Liver-Specific Contrast for Surveillance of Patients With Cirrhosis at High Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncol.* aprile 2017;3(4):456–63.

208. Gupta P, Soundararajan R, Patel A, Kumar-M P, Sharma V, Kalra N. Abbreviated MRI for hepatocellular carcinoma screening: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology.* 1 luglio 2021;75(1):108–19.

209. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging.* giugno 2011;36(3):264–72.

210. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* gennaio 2018;67(1):401–21.

211. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC

Staging Classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329–38.

212. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet.* 31 marzo 2018;391(10127):1301–14.

213. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology.* marzo 2022;76(3):681–93.

214. Demirtas CO, D'Alessio A, Rimassa L, Sharma R, Pinato DJ. ALBI grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Reports.* ottobre 2021;3(5):100347.

215. Thabut D, Kudo M. Treatment of portal hypertension in patients with HCC in the era of Baveno VII. *Journal of Hepatology.* marzo 2023;78(3):658–62.

216. Pinyol R, Montal R, Bassaganyas L, Sia D, Takayama T, Chau GY, et al. Molecular predictors of prevention of recurrence in HCC with sorafenib as adjuvant treatment and prognostic factors in the phase 3 STORM trial. *Gut.* giugno 2019;68(6):1065–75.

217. Singal AG, Hoshida Y, Pinato DJ, Marrero J, Nault JC, Paradis V, et al. International Liver Cancer Association (ILCA) White Paper on Biomarker Development for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 1 giugno 2021;160(7):2572–84.

218. Vitale A, Trevisani F, Farinati F, Cillo U. Treatment of Hepatocellular Carcinoma in the Precision Medicine Era: From Treatment Stage Migration to Therapeutic Hierarchy. *Hepatology.* dicembre 2020;72(6):2206–18.

219. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* agosto 2018;68(2):723–50.

220. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. *JCO.* 20 febbraio 2015;33(6):550–8.

221. Toyoda H, Johnson PJ. The ALBI score: From liver function in patients with HCC to a general measure of liver function. *JHEP Reports.* ottobre 2022;4(10):100557.

222. Vitale A, Farinati F, Finotti M, Di Renzo C, Brancaccio G, Piscaglia F, et al. Overview of Prognostic Systems for Hepatocellular Carcinoma and ITA.LI.CA External Validation of MESH and CNLC Classifications. *Cancers.* 2 aprile 2021;13(7):1673.

223. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 21 gennaio 2021;7(1):1–28.
224. D’Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. gennaio 2022;76(1):202–7.
225. Hsu CY, Lee YH, Huang YH, Hsia CY, Su CW, Lin HC, et al. Ascites in patients with hepatocellular carcinoma: prevalence, associated factors, prognostic impact, and staging strategy. *Hepatology Int*. marzo 2013;7(1):188–98.
226. Morando F, Maresio G, Piano S, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. How to improve care in outpatients with cirrhosis and ascites: A new model of care coordination by consultant hepatologists. *Journal of Hepatology*. agosto 2013;59(2):257–64.
227. Lee CH, Kang HJ, Yu SY, Seo SY, Kim SH, Kim SW, et al. Initial treatment response and short-term mortality of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 13 aprile 2023;13(1):6067.

## 9 RINGRAZIAMENTI

Desidero dedicare quest'ultima pagina alle persone che hanno contribuito alla realizzazione di questo elaborato e alle persone che mi sono state vicine e che hanno dato colore e sapore al mio percorso universitario, se non alla mia vita.

Ringrazio in primis il mio relatore Paolo Angeli e il mio correlatore Andrea Martini, che si sono dimostrati degli ottimi mentori e che sono riusciti a farmi vivere l'esperienza della scrittura della tesi con una serenità e una passione che saranno per sempre impresse nei miei ricordi di questo momento.

Ringrazio la mia famiglia: mia madre, per il suo amore e la sua infinita pazienza, diade fondamentale per riuscire a starmi vicino anche nei momenti no (come diciamo sempre, questa laurea è anche tua); mio padre, per essere riuscito a starmi vicino anche nei periodi nei quali non riuscivamo a vederci molto spesso, allentando il mio stress con i suoi piatti da chef e le partite a Tennis; mio fratello, che più di chiunque altro è stato per me, crescendo, una figura di riferimento e di ispirazione.

Ringrazio Claudia, per avermi insegnato che cosa significa volere davvero bene a qualcuno e per avermi mostrato come fare a guardare le situazioni della vita da un'altra prospettiva e a prendermi meno sul serio: l'ansia non è ansia se la affronto con te.

Ringrazio Chicco, senza il quale non sarei sopravvissuto a tutto questo: le nostre passeggiate serali sono state alla base dell'equilibrio dei miei pensieri.

Ringrazio i componenti di Medicimai, compagni di corso che sono finiti per essere compagni di vita; non riesco neanche ad immaginare come sarebbero stati questi 6 anni senza di voi. Ci sarà sempre un pezzetto della vostra personalità dentro la mia, e viceversa (inevitabile quando si cresce insieme).

Ringrazio infine mia nonna, Vanda, per il suo affetto del quale non sono visibili orizzonti e per il suo sostegno inamovibile e sincero: l'intero elaborato lo dedico a te, che più di chiunque altro hai sempre creduto in me.