



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE ONCOLOGICHE E
GASTROENTEROLOGICHE

Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati

TESI DI LAUREA

PREDITTORI DI RECIDIVA EXTRAEPATICA DOPO CHEMIOEMBOLIZZAZIONE TRANS-ARTERIOSA COME TERAPIA DI PRIMA LINEA PER CARCINOMA EPATOCELLULARE

Relatore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati

Correlatore: Dott. Filippo Pelizzaro

Laureando: Leonardo Ceccato

Anno Accademico: 2022-2023

INDICE

RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT.....	4
INTRODUZIONE.....	6
1. EPIDEMIOLOGIA.....	6
1.1. DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA	7
2. FATTORI DI RISCHIO ED EZIOLOGIA	8
3. ALTERAZIONI GENETICHE E CANCEROGENESI.....	11
3.1. CLASSI MOLECOLARI HCC.....	12
4. PREVENZIONE	12
5. SORVEGLIANZA	14
6. STORIA NATURALE	16
7. DIAGNOSI	16
7.1. DIAGNOSI NEL PAZIENTE CIRROTICO	16
7.2. DIAGNOSI NEL PAZIENTE NON CIRROTICO.....	20
7.3. DIAGNOSI INVASIVA	21
8. STADIAZIONE	22
8.1. TNM.....	23
8.2. BARCELONA-CLINIC-LIVER CANCER (BCLC)	23
8.3. ITALIAN LIVER CANCER (ITA.LI.CA) PROGNOSTIC SYSTEM.....	27
8.4. ALTRE CLASSIFICAZIONI	29
9. TRATTAMENTO	29
9.1. TRATTAMENTI CURATIVI	29
9.1.1. RESEZIONE	30
9.1.2. TRAPIANTO.....	31
9.1.3. ABLAZIONE	33
9.2. TRATTAMENTI NON CURATIVI	34
9.2.1. CHEMIOEMBOLIZZAZIONE TRANS-ARTERIOSA (TACE).....	34
9.2.2. RADIOEMBOLIZZAZIONE TRANS-ARTERIOSA (TARE).....	39
9.2.3. TERAPIA SISTEMICA	40
9.2.4. PALIAZIONE	42
10. VALUTAZIONE DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO	42

11.	RECIDIVA	44
11.1.	RISCHIO RECIDIVA E FOLLOW-UP	44
11.2.	RECIDIVA INTRAEPATICA	45
11.3.	RECIDIVA EXTRAEPATICA.....	47
11.3.1.	<i>SEDI DI METASTASI</i>	48
11.3.2.	<i>PROGNOSI E GESTIONE</i>	50
11.4.	<i>RISCHIO DI RICORRENZA POST-TACE</i>	51
	SCOPO DELLO STUDIO	53
	MATERIALI E METODI	55
1.	DISEGNO DELLO STUDIO E RACCOLTA DEI DATI.....	55
2.	OUTCOME DELLO STUDIO	58
3.	ANALISI STATISTICA	59
	RISULTATI	60
1.	CARATTERISTICHE AL <i>BASELINE</i>	60
2.	PROGRESSIONE TUMORALE	63
3.	PATTERN DI PROGRESSIONE	64
4.	TRATTAMENTO POST-PRIMA PROGRESSIONE	66
5.	PREDITTORI DI PROGRESSIONE EXTRAEPATICA POST-TACE	67
6.	SOPRAVVIVENZA	72
	DISCUSSIONE	73
	CONCLUSIONI	79
	BIBLIOGRAFIA	80

RIASSUNTO

BACKGROUND: Il carcinoma epatocellulare (HCC) è il tumore maligno più frequente tra le neoplasie epatiche e la sua gestione è resa complicata dal fatto che nella maggior parte dei casi insorge in un fegato cirrotico. Tra le varie terapie disponibili per il trattamento di questi pazienti, nonostante i progressi fatti negli ultimi anni, la chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE) è una strategia terapeutica non curativa ancora diffusamente utilizzata. In virtù delle sue caratteristiche, l'HCC è un tumore che tende a progredire localmente, mentre meno frequentemente progredisce in sede extra-epatica. Per tale ragione, i fattori di rischio per la metastatizzazione extra-epatica sono meno studiati rispetto a quelli della progressione intraepatica.

SCOPO: Lo scopo dello studio è stato quello di determinare l'incidenza ed i predittori di progressione extra-epatica nei pazienti con HCC trattati in prima linea con TACE. Inoltre, visto che il carico tumorale (*tumor burden*) è un noto fattore prognostico, abbiamo valutato il *tumor burden score* (TBS), un parametro che combina le dimensioni del nodulo di maggiori dimensioni ed il numero di lesioni tumorali nella formula pitagorica $TBS = \sqrt{[(\text{diametro massimo del tumore})^2 + (\text{numero di tumori})^2]}$, come fattore di rischio di metastasi extraepatiche in questi pazienti.

MATERIALI E METODI: Dal database multicentrico ITA.LI.CA (Italian Liver Cancer) sono stati selezionati i pazienti trattati con TACE in prima linea, ottenendo una coorte di 890 pazienti. Successivamente abbiamo diviso la nostra popolazione in due gruppi basandoci su un cut-off di TBS individuato mediante il metodo della curva ROC e dello Youden J test. L'outcome principale dello studio è stato il *time-to-extrahepatic progression* (EHP). Altri outcome di interesse analizzati sono stati il tasso di progressione dell'HCC dopo TACE, il tasso di EHP, il *progression-free survival* (PFS) e l'*overall survival* (OS). Attraverso un modello di regressione di Cox

univariato e multivariato abbiamo valutato quali sono i fattori di rischio associati alla metastatizzazione extraepatica.

RISULTATI: Utilizzando il cut-off di TBS derivato mediante analisi ROC e Youden J test (3.6), la popolazione è stata divisa in due gruppi: TBS low (TBS-L, TBS \leq 3.6, n=415) e TBS high (TBS-H, TBS > 3.6, n=475). Il tasso di progressione dopo TACE si è dimostrato del 75.6%, senza differenze tra i due gruppi. Nei pazienti con TBS-H la *progression-free survival* (PFS) si è dimostrata significativamente inferiore rispetto ai pazienti con TBS-L (9.0 vs. 12.6 mesi; p<0.001). I pazienti nel gruppo TBS-H hanno dimostrato un rischio di avere progressione extraepatica significativamente superiore sia al primo episodio di ricorrenza (p<0.001) che durante tutto il follow-up (p<0.001) mentre non è stato evidenziato tale ruolo del TBS nel rischio di progressione intraepatica. La gestione terapeutica della ricorrenza (sia intraepatica che extraepatica) è stata diversa (p=0.003) tra i due gruppi, nonostante la maggior parte dei pazienti sia stata sottoposta nuovamente alla TACE (56.8% del totale e 26.6% dei pazienti con EHP), si è osservato un maggior utilizzo di trattamenti potenzialmente curativi per il gruppo TBS-L. I predittori indipendenti di progressione extraepatica all'analisi multivariata al primo episodio di ricorrenza sono il TBS-H (HR 3.58, 95% CI 1.74-7.37), i valori di AFP (HR 4.29, 95% CI 1.76-10.45) e la risposta radiologica (HR 6.68, 95% CI 3.09-14.44). Analogamente, i predittori indipendenti di progressione extraepatica durante tutto il periodo di follow up sono l'ECOG \geq 1 (HR 1.51, 95% CI 1.05-2.17), il TBS-H (HR 2.33, 95% CI 1.68-3.24), i valori di AFP (HR 2.42, 95% CI 1.41-4.16) e la risposta radiologica (HR 2.39, 95% CI 1.58-3.60). Inoltre, la sopravvivenza globale si è dimostrata significativamente inferiore nei pazienti con TBS-H rispetto ai pazienti con minor carico tumorale (32.9 vs. 59.7 mesi; p< 0.001).

CONCLUSIONI: La progressione metastatica nei pazienti trattati con TACE in prima linea è un evento poco frequente, specie se si considera il primo episodio di progressione dopo il trattamento. Il TBS è uno strumento utile nello stratificare il rischio di progressione extraepatica e si è rivelato essere un predittore indipendente di metastatizzazione sia al primo episodio di progressione che

durante il follow-up. Ulteriori predittori di progressione extraepatica sono risultati essere i livelli di AFP prima del trattamento e la risposta radiologica. Inoltre, i pazienti con TBS maggiore presentano una sopravvivenza globale inferiore. Il carico tumorale (riassunto in questo studio con un semplice parametro, il tumor burden score) è un fattore da considerare nella scelta della strategia terapeutica e nella decisione riguardo alle tempistiche di follow-up, che dovrebbe essere più stretto nei pazienti con TBS-H, in maniera tale da iniziare precocemente il più adeguato trattamento.

ABSTRACT

BACKGROUND: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common malignant tumor among liver cancers, and its management is complicated by the fact that it often arises in a cirrhotic liver. Among the various available therapies for these patients, despite recent advances, transarterial chemoembolization (TACE) is a non-curative therapeutic strategy that is still not widely utilized. Due to its characteristics, HCC tends to progress locally, while extrahepatic progression is less frequent. Consequently, risk factors for extrahepatic metastasis are less studied compared to those for intrahepatic progression.

AIM: The aim of this study was to determine the incidence and predictors of extrahepatic progression in patients with HCC treated with first-line TACE. Additionally, since tumor burden is a well-known prognostic factor, we evaluated the tumor burden score (TBS), a parameter combining the size of the largest nodule and the number of tumor lesions in the Pythagorean formula $TBS = \sqrt{[(\text{maximum tumor diameter})^2 + (\text{number of tumors})^2]}$, as a risk factor for extrahepatic metastasis in these patients.

MATERIALS AND METHODS: Patients treated with first-line TACE were selected from the multicentric ITA.LI.CA (Italian Liver Cancer) database, resulting in a cohort of 890 patients. Subsequently, we divided our population into two groups based on a TBS cut-off identified using the receiver operating characteristic (ROC) curve and Youden J test. The primary outcome of the study was time-to-extrahepatic progression. Other analyzed outcomes of interest included the rate of HCC progression after TACE, extrahepatic progression rate (EHP), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS). Univariate and multivariate Cox regression models were used to assess the risk factors associated with extrahepatic metastasis.

RESULTS: Using the TBS cutoff derived from the ROC analysis and Youden J test (3.6), the population was divided into two groups: TBS low (TBS-L, $TBS \leq 3.6$,

n=415) and TBS high (TBS-H, TBS > 3.6, n=475). The progression rate after TACE was 75.6% without differences between the two groups. In patients with high TBS, progression-free survival (PFS) was significantly lower compared to patients with low TBS (9.0 vs. 12.6 months; $p<0.001$). Patients in the high TBS group demonstrated a significantly higher risk of extrahepatic progression both at the first recurrence episode ($p<0.001$) and during the entire follow-up ($p<0.001$), while such a role of TBS in intrahepatic progression risk has not been highlighted. The management of recurrence (both intrahepatic and extrahepatic) differed ($p=0.003$) between the two groups. Despite most patients undergoing TACE again (56.8% overall and 26.6% patients with EHP), there was a higher utilization of potentially curative treatments for the low TBS group. Independent predictors of extrahepatic progression in the multivariate analysis at the first recurrence episode were high TBS (HR 3.58, 95% CI 1.74-7.37), AFP levels (HR 4.29, 95% CI 1.76-10.45), and radiological response (HR 6.68, 95% CI 3.09-14.44). Similarly, independent predictors of extrahepatic progression during the entire follow-up period were ECOG ≥ 1 (HR 1.51, 95% CI 1.05-2.17), high TBS (HR 2.33, 95% CI 1.68-3.24), AFP levels (HR 2.42, 95% CI 1.41-4.16), and radiological response (HR 2.39, 95% CI 1.58-3.60). Furthermore, overall survival was significantly lower in patients with high TBS compared to those with lower tumor burden (32.9 vs. 59.7 months; $p<0.001$).

CONCLUSIONS: Metastatic progression in patients treated with first-line TACE is a rare event, particularly when considering the first episode of progression after treatment. TBS is a useful tool for stratifying the risk of extrahepatic progression and has been shown to be an independent predictor of metastasis both at the first recurrence episode and during the follow-up. Additional predictors of extrahepatic progression were pre-treatment AFP levels and radiological response. Moreover, patients with higher TBS present inferior overall survival. Tumor burden (summarized in this study with a simple parameter, the tumor burden score) should be considered in the choice of therapeutic strategy and in the decision regarding follow-up timing, which should be shorter for patients with high TBS to promptly initiate the most appropriate treatment.

INTRODUZIONE

1. EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è il quinto tumore più comune al mondo, rappresentando il 7% di tutti i tumori maligni (1) con un'incidenza di 905.677 nuovi casi all'anno nel 2020. È il quarto tumore per mortalità, con un tasso, standardizzato per età di 8.7 morti ogni 100.000 persone (2). HCC rappresenta fino al 90% dei tumori primari del fegato e presenta anche delle importanti differenze di genere, con una forte preponderanza per il sesso maschile, con un rapporto maschio : femmina di 2.5:1 (Figura 1) (3).

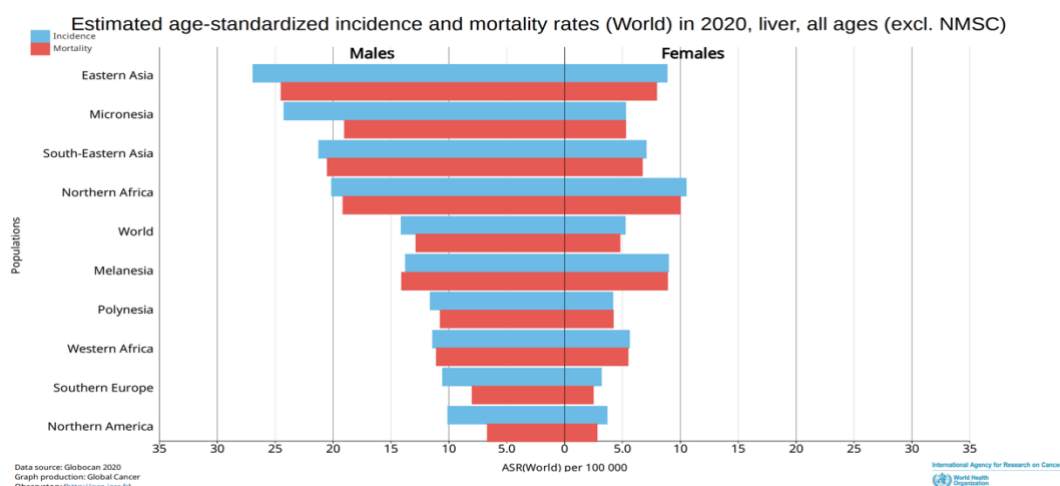


Figura 1 Confronto tra Incidenza e Mortalità tra sessi in HCC (3)

L'incidenza di HCC aumenta con l'età, raggiungendo il picco a 65-70 anni, anche se, nelle zone in cui si ha una maggiore trasmissione verticale del virus dell'epatite B (HBV), come Asia ed Africa Sub-Sahariana, l'età media si abbassa a 40-50 anni (4).

Globalmente l'incidenza dell'epatocarcinoma è in aumento; in particolare, si stima che il numero di nuovi casi tra il 2020 e il 2040 aumenti del 55.0%, con un numero di nuove diagnosi nel 2040 che si crede possa arrivare a 1.4 milioni. Oltre all'aumento dell'incidenza, ci si aspetta anche un aumento della mortalità del 56.4%, con stimati 1.3 milioni di morti nel 2040, in particolare nei paesi altamente sviluppati (2). Tale incremento nel tempo è dovuto al sommarsi di fattori

concomitanti, quali l'aumento della prevalenza di obesità e conseguentemente della *Non Alcoholic Steatohepatitis* (NASH), l'invecchiamento della popolazione, lo sviluppo di *end-stage liver disease* nei pazienti con virus dell'epatite C (HCV), l'incremento di HCC-HBV correlato tra i migranti da paesi endemici. L'aumento dell'incidenza è più evidente negli Stati Uniti, mentre lo è meno in Europa e Asia, dove si riscontrano anche casi di paesi in cui l'incidenza è in diminuzione, in particolare questo vale per Italia e Giappone (5).

1.1. DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA

La distribuzione nel mondo di HCC non è omogenea (Figura 2) e dipende soprattutto dalla distribuzione dei fattori di rischio per epatopatia cronica, condizione che maggiormente predispone allo sviluppo di HCC. Possiamo dividere il mondo in zone ad alta, intermedia e bassa incidenza. Asia ed Africa sub-Sahariana sono zone ad alta incidenza di HCC (20-35 casi/100.000 abitanti) vista l'alta prevalenza di infezioni da parte dei HBV. Europa meridionale e nord America sono considerate zone a tasso di incidenza intermedio (10 casi/100.000 ab.); all'interno di questa fascia di incidenza troviamo l'Italia, con circa 12.100 casi/anno nel 2022 e una prevalenza di 33.800 persone (6). Le zone a bassa incidenza sono l'Europa del nord e dell'ovest che presentano meno di 5 casi/100.000 ab. (7,8).

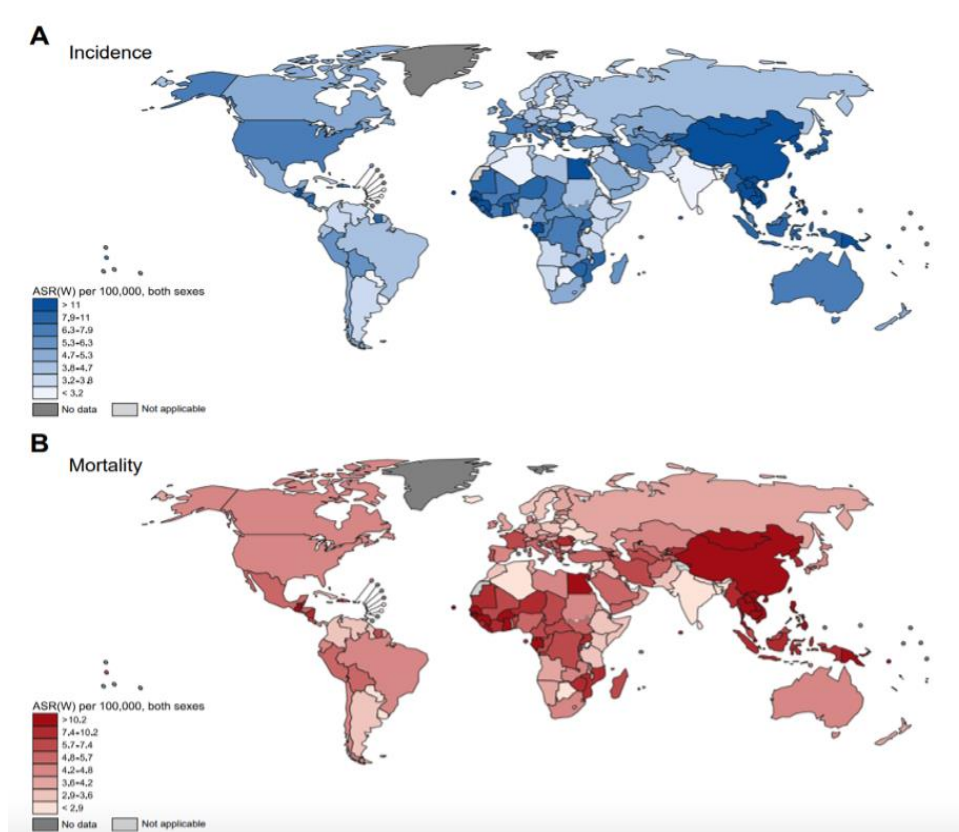


Figura 2 Distribuzione geografica di Incidenza e Mortalità per HCC nel 2020 (2)

2. FATTORI DI RISCHIO ED EZIOLOGIA

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di HCC è la cirrosi epatica, che, indipendentemente dall'eziologia, sottende all'80% dei casi di HCC in tutto il mondo, mentre per quanto riguarda il restante 20%, che insorge in un fegato non cirrotico, ancora non si conoscono del tutto i meccanismi che vi stanno alla base (1). La cirrosi epatica è la conseguenza di un'inflammazione cronica del fegato, che, perpetuandosi nel tempo, ha portato alla fibrosi dell'organo. Gli agenti eziologici che la causano sono numerosi e diversi (Figura 3): infezioni da HBV e HCV, abuso di alcol, sindrome metabolica, emocromatosi (associata alla mutazione del gene HFE1), sindrome di Wilson, deficit di alfa 1-antitripsina e disordini colestatici del fegato (8). Approssimativamente, ogni anno, l'1-8% dei pazienti cirrotici sviluppa HCC, con un rischio che è presente per ogni forma eziologica di cirrosi ma che è maggiore in particolare nei pazienti con epatite virale cronica (9). In generale, anche la severità dell'epatopatia, in particolare se associata a sesso maschile ed età avanzata, correla con lo sviluppo di HCC tra i pazienti cirrotici (10).

Più di metà dei casi mondiali di tumore al fegato è causato da un'infezione cronica da virus dell'epatite B, in particolare nelle zone in cui questo è endemico, ossia Africa Sub-Sahariana e sud-est Asiatico. L'HBV è un virus a DNA a doppio filamento e rappresenta il principale agente eziologico di HCC. Tra i pazienti HBV positivi vi sono dei fattori predittivi indipendenti per lo sviluppo di HCC. In particolare, sono maggiormente predisposti allo sviluppo tumorale coloro che presentano familiarità per HCC, che hanno un'alta carica virale, sieropositività per HBeAg o genotipo C del virus. Negli ultimi anni lo sviluppo del vaccino ed il trattamento cronico attuato contro HBV hanno ridotto il rischio di sviluppare HCC. Uno studio di *Nayagam et al.* ha stimato che 1.5 milioni di morti per HCC potrebbero essere evitati aumentando la copertura delle vaccinazioni neonatali al 90%, utilizzando antivirali peripartum nell'80% delle madri HBV positive e testando e trattando le persone maggiormente a rischio (11). Un altro aspetto importante da sottolineare è che HBV può portare allo sviluppo di HCC anche in un fegato non cirrotico, questo grazie alla capacità del suo genoma a DNA di integrarsi nel DNA dell'ospite e portando ad una modulazione diretta dell'espressione genica (7).

Tra le epatiti virali, particolare importanza è rivestita dal virus dell'epatite C, virus a RNA, appartenente alla famiglia *Flaviviridae*, e la cui infezione è presente in circa 170 milioni di persone. HCV è il responsabile del 30% dei casi di HCC, rappresentandone la causa principale in Europa e Nord America (8). Nei pazienti HCV positivi, HCC si sviluppa quasi esclusivamente in presenza di un danno epatico importante, soprattutto se associato al genotipo 1b o 3 di HCV (12,13), ma anch'esso, come HBV, può causare HCC su un fegato non cirrotico, attraverso meccanismi correlati allo stress ossidativo (7). Recentemente si è assistito ad una svolta per quanto riguarda il trattamento di HCV; dal 2013, infatti, sono disponibili le nuove terapie antivirali con *direct-acting antivirals* (DAAs), che permettono la guarigione da HCV in circa il 90-95% dei pazienti trattati, dando una buona risposta indipendentemente dal grado di fibrosi. Essendo disponibili in Italia dal 2015, l'impatto dei DAAs sull'HCC-HCV correlato non è ancora ben definito (7). In ogni caso, un paziente con cirrosi causata da HCV, nonostante abbia raggiunto una risposta virologica sostenuta (SVR) dopo il trattamento, deve comunque continuare il monitoraggio per HCC, in quanto il rischio di svilupparlo non sarà

nullificato, anzi rimarrà relativamente elevato (circa 0.33% annuo) nonostante la risposta terapeutica (14). In considerazione dell'importanza delle infezioni virali croniche nello sviluppo di HCC, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si è imposta come obiettivo quello di ridurre le infezioni di HBV del 90% e di ridurre le morti di HBV e HCV del 65% entro il 2030; per il raggiungimento di tale obiettivo sarà chiaramente necessario cercare di garantire a tutti l'accesso al vaccino ed i trattamenti per HBV e ai DAAs per HCV (15,16).

Tra i fattori di rischio maggiormente correlati allo sviluppo di HCC vi sono inoltre il consumo di alcol, il quale può causare una steatoepatite alcolica (ASH), e la sindrome metabolica, che può causare *Non-Alcoholic-Fatty-Liver-Disease* (NAFLD) che può evolvere in NASH. Alcol e sindrome metabolica sono responsabili di circa il 20% dei casi di HCC. La NASH, in particolare, è una causa emergente di HCC nei paesi industrializzati visto anche il crescente tasso di obesità ed in generale di sindrome metabolica nella popolazione generale.

Un aspetto rilevante riguardante la NAFLD è che può causare, in una notevole porzione di pazienti, epatocarcinoma in un fegato non cirrotico, determinando quindi delle importanti difficoltà nelle scelte di sorveglianza della popolazione (7). Va ricordato inoltre che alcuni pazienti con sindrome metabolica hanno un maggiore rischio di insorgenza di HCC, legato al polimorfismo del gene PNPLA3 che aumenta la suscettibilità allo sviluppo di HCC su NAFLD (17).

Un altro fattore importante per lo sviluppo di HCC è l'esposizione con la dieta all'aflatossina B1, una micotossina presente nei cibi come granaglie e frutta secca che induce una mutazione dell'oncosoppressore p53 (codone 249). Questa tossina rappresenta un problema soprattutto a livello delle aree della *aflatoxin belt*, rappresentata dalle regioni tropicali e subtropicale del Sud-Est Asiatico, Cina e Africa sub-Sahariana, in cui si è anche visto esserci un effetto sinergico tra esposizione alla tossina e l'infezione da HBV (18,19).

Altre cause di HCC sono l'emocromatosi, la sindrome di Wilson, il deficit di α -1-antitripsina, la porfiria cutanea tardiva, la glicogenosi 1 e 3, la tirosinemia, citrullinemia e l'aciduria orotica ereditaria. In particolare, i pazienti con emocromatosi sviluppano HCC nel 45% dei casi e quasi esclusivamente a seguito dello sviluppo di cirrosi epatica (20).

Anche il fumo di sigaretta viene ormai considerato un significativo co-fattore che aumenta il rischio di sviluppo di HCC (21) come anche l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) (22).

	Alcohol (%)	HBV (%)	HCV (%)	Others (%)
Europe				
Western	32	13	44	10
Central	46	15	29	10
Eastern	53	15	24	8
North America	37	9	31	23
Andean Latin America	23	45	12	20
Asia				
East Asia	32	41	9	18
Asia-Pacific	18	22	55	6
South-East Asia	31	26	22	21
Africa				
North Africa, Middle East	13	27	44	16
Southern (sub-Saharan)	40	29	20	11
Western (sub-Saharan)	29	45	11	15

Figura 3 Distribuzione geografica dei più importanti fattori di rischio di HCC(23)

3. ALTERAZIONI GENETICHE E CANCEROGENESI

L'HCC è il prototipo del tumore infiammazione-associato, in cui il microambiente infiammatorio e lo stress ossidativo cronico a cui sono sottoposti gli epatociti fa sì che questi vengano danneggiati e si sviluppino delle mutazioni. Lo sviluppo di HCC è un processo complesso e multistep che inizia con noduli cirrotici precancerogeni, detti anche *low-grade dysplastic nodules* (LGDN) che evolvono ad *high-grade dysplastic nodules* (HGDN) i quali possono trasformarsi in *HCC early-stage*. L'analisi genomica ha permesso di definire alcuni meccanismi molecolari alla base della cancerogenesi epatica, correlandoli a specifici fattori di rischio (7).

Le mutazioni più comuni riscontrate sono quelle della *telomere reverse transcriptase* (*TERT*), in particolare a livello del promotore (56%), quelle inattivanti il gene TP53 (27%) e quelle attivanti il gene della β -catenina (*CTNNB1*) (26%), *ARID2* (7%), *ARID1A* (6%), *AXIN1* (5%). Tali geni partecipano a numerose attività fondamentali nella cellula; sono infatti coinvolti nel controllo di ciclo cellulare e senescenza (TP53, TERT), nella differenziazione cellulare (*CTNNB1* e *AXIN-1*) o nel rimodellamento della cromatina (*ARID2* e *ARID1A*) (8).

Inoltre, vi sono alcune correlazioni tra i fattori di rischio illustrati precedentemente e alcune specifiche mutazioni molecolari. Ad esempio, le mutazioni di CTNNB1 sono spesso riscontrate negli HCC che devono la loro eziologia ad abuso alcolico o ad infezione da HCV. TP53, è mutato fino al 50% dei casi di cancerogenesi da HBV, con lo stesso gene che presenta anche una mutazione specifica "R249S" che si riscontra frequentemente nei pazienti esposti all'aflatossinaB1. Oltre alla CTNNB1, l'abuso alcolico è spesso associato a mutazioni dei geni ARID1A e ARID2; mentre nella NASH si riscontra maggiormente l'amplificazione della regione 6p21, nella quale troviamo il gene CULLIN7. Nonostante tali dati, da un punto di vista terapeutico la maggior parte dei geni drivers non è ancora un concreto target terapeutico e per la diagnosi di HCC in molti casi non si eseguono gli approfondimenti necessari per stabilire le mutazioni avvenute (7).

3.1. CLASSI MOLECOLARI HCC

Le indagini molecolari hanno rilevato che esistono due sottoclassi di HCC, proliferativa e non proliferativa, che rappresentano ognuna il 50% dei pazienti.

La sottoclasse proliferativa è eziologicamente maggiormente associata ad HBV ed è caratterizzata dall'attivazione di Ras, mTOR, *insulin-like growth factor* (IGF) ed amplificazione del FGF19. Clinicamente si manifesta con livelli elevati di alfafetoproteina e gli outcomes sono in generale più infausti. La sottoclasse non proliferativa, invece, è caratterizzata dalla mutazione del CTNNB1 ed ha una prognosi migliore (8).

Inoltre, anche lo studio del microambiente tumorale e della presenza in esso di cellule e molecole del sistema immunitario potrebbe essere un importante parametro da valutare. Ciò permetterebbe infatti di aiutare a selezionare i pazienti che maggiormente potrebbero beneficiare di un trattamento con immunoterapia (24). Tuttavia, analogamente alle alterazioni genetiche, attualmente sono pochi i risvolti terapeutici dell'individuazione della sottoclasse (8).

4. PREVENZIONE

La prevenzione primaria per HCC passa attraverso il controllo dei fattori di rischio del suo sviluppo.

Per quanto riguarda le epatiti virali croniche la prevenzione si attua attraverso la vaccinazione per HBV e il trattamento delle infezioni da HBV e HCV.

Secondo le linee guida dell'OMS, la vaccinazione contro HBV è raccomandata, dal 1991, a tutti i nuovi nati, vista anche la maggiore probabilità di cronicizzazione del virus se contratto in età infantile, e nelle classi considerate ad alto rischio di esposizione. Attualmente in Italia il vaccino viene somministrato in formulazione esavalente con *difterite, tetano, pertosse, poliomielite ed Haemophilus influenzae tipo B* con dosi al 3°, 5° e 11 mese. Un'eccezione, però, è il caso di un neonato figlio di madre HbsAg positiva, in cui il vaccino deve essere somministrato il più precocemente possibile subito dopo la nascita, in formulazione monovalente, contemporaneamente all'iniezione di immunoglobuline specifiche anti-HBs (25). Per quanto riguarda i pazienti con infezione cronica da HBV e che sono maggiormente a rischio di sviluppare cirrosi e conseguentemente HCC, si cerca di trattare i pazienti con l'obiettivo di sopprimere la viremia (HBV-DNA). Alcuni studi hanno infatti dimostrato come trattamenti con interferone (IFN), entecavir o tenofovir permettano di ridurre l'incidenza di HCC, in particolare nei pazienti già cirrotici (26,27).

Per quanto riguarda l'infezione da HCV, l'eradicazione dell'epatite C permette una riduzione del rischio di sviluppo di HCC. È stato dimostrato, da studi basati sul trattamento con IFN, come una terapia antivirale in grado di raggiungere una SVR, in pazienti con epatite cronica, previene l'evoluzione di questa a cirrosi, riducendo il rischio di HCC. È importante sottolineare che, nei pazienti già cirrotici, pur abbassandosi, il rischio di sviluppare HCC nonostante l'ottenimento della SVR persiste (0.3-2.4%), motivo per cui è necessario continuare il monitoraggio che si esegue normalmente nei pazienti cirrotici. Un altro aspetto da considerare è che la maggior parte degli studi siano stati eseguiti con il trattamento basato sull'interferone, ma che il trattamento più efficace per l'ottenimento della SVR siano i DAAs i quali però sono a disposizione da relativamente poco tempo, per cui devono ancora essere effettuati studi di più lunga durata. Allo stato attuale non ci sono evidenze che dimostrino che i DAAs sono meglio dell'IFN nell'abbassare l'incidenza di HCC HCV-correlato (28,29). Inoltre, nei pazienti con una cirrosi HCV-associata che hanno sviluppato HCC e sono stati trattati con intenti curativi, si

mantiene comunque un elevato tasso di ricorrenza di HCC nonostante la terapia con DAAs, motivo per cui è necessaria una sorveglianza stretta, in prevenzione terziaria, con indagini di imaging ogni 3-4 mesi per i primi due anni, che può essere successivamente portato ad ogni 6 mesi (23).

Per quanto riguarda la sindrome metabolica, statine e metformina sono state utilizzate nei pazienti a rischio di sviluppo di HCC da NAFLD e NASH, ma non sono state notate riduzioni dell'incidenza tali da raccomandarne l'uso in prevenzione (8). In ultima istanza, è stato notato che il consumo di caffè è associato ad una riduzione del rischio di sviluppo di HCC e di morte per malattia epatica cronica(30).

5. SORVEGLIANZA

La sorveglianza consiste nell'esecuzione periodica di test diagnostici in persone considerate a rischio di sviluppare una determinata malattia. L'obiettivo della sorveglianza è quello di ottenere una riduzione della mortalità andando a riscontrare precocemente il tumore quando è ancora in uno stadio iniziale, con diametro < 2 cm, in quanto a tali dimensioni si ha una minima probabilità di invasione microvascolare e di lesioni satelliti. Il riscontro precoce della malattia è vantaggioso sia da un punto di vista economico, sia terapeutico, permettendo approcci curativi come trapianto, ablazione o resezione (31). La sorveglianza viene raccomandata nei pazienti ad alto rischio di sviluppare HCC, ossia i pazienti cirrotici indipendentemente dall'eziologia ed i portatori cronici di HBV, in quanto il tasso di incidenza annua di HCC in queste due categorie di pazienti è rispettivamente di 1.5% e 0.2% (7). L'estensione della sorveglianza nei pazienti non cirrotici con NASH, che potrebbero comunque sviluppare HCC nel 50% dei casi è dibattuta e attualmente non indicata dalle linee guida (32).

Il metodo di sorveglianza raccomandato è l'ecografia addominale, in quanto metodica non invasiva, priva di rischi e relativamente economica, che deve essere eseguita da personale esperto, ogni 6 mesi. L'ecografia presenta una sensibilità del 65-80% ed una specificità >90% per il riscontro delle lesioni precoci (33). Si è scelto di porre i controlli ogni 6 mesi in quanto eseguirli ogni 3 mesi non modifica il risultato mentre a 12 mesi la mortalità aumenta (34). Un follow-up più stretto, ogni 3-4 mesi, viene invece raccomandato nel caso si riscontrasse un nodulo <1

cm, in quanto la maggior parte dei noduli di tali dimensioni, riscontrati in un fegato cirrotico, non sono maligni e sarebbe difficile eseguirvi il campionamento biotico (35). Inoltre, l'utilizzo di un monitoraggio più stretto invece di strategie più aggressive è giustificato anche dal fatto che nelle fasi precoci la crescita del nodulo è tipicamente più lenta, dunque anche nel caso il nodulo si dimostrasse poi un HCC si potrebbe procedere con trattamenti curativi (36,37). Tipicamente all'ecografia i noduli tumorali appaiono ipoecogeni o misti, circondati da un alone indicante la capsula e contenenti grasso, calcio e necrosi. I noduli di HCC di minori dimensioni sono per lo più ipoecogeni ed omogenei, mentre, a mano a mano che si sviluppano e crescono, tendono a diventare più eterogenei e iperecogeni per via della degenerazione grassa e della necrosi coagulativa a cui vanno incontro. Una delle difficoltà che si possono riscontrare è la differenziazione tra HCC diffusi e la cirrosi sottostante su cui insorgono, in tal caso può essere utile ricorrere all'Eco Color Doppler che riscontra segnali di flusso sanguigno arterioso nel nodulo tumorale (38). Oltre a visualizzare eventuali noduli, l'ecografia è utile anche perché permette di individuare altre complicanze della cirrosi, quali ascite subclinica o trombosi della vena porta, che potrebbero beneficiare eventualmente di trattamenti (39).

Altre metodiche come Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) e Tomografia Computerizzata (TC) non hanno un costo-beneficio tale da giustificare l'utilizzo nel contesto della sorveglianza, in quanto hanno un tasso considerevole di falsi positivi e necessitano dell'uso di mezzi di contrasto (39,40).

Per quanto riguarda i biomarker sierologici, questi sono ancora carenti per essere utilizzati come metodo di screening. L'alfa-fetoproteina (AFP) è il biomarker maggiormente utilizzato per la diagnosi dei pazienti con HCC. Tuttavia, l'AFP presenta performance subottimali se usata come esame di screening, avendo una sensibilità del 60% e dando molti falsi positivi; infatti, livelli fluttuanti di AFP in pazienti cirrotici potrebbero riflettere riattivazioni di HBV o HCV o un'esacerbazione dell'epatopatia sottostante, ed inoltre solo una piccola porzione di *early tumors* presenta livelli anormali di AFP. Infine, i livelli AFP nei pazienti con cirrosi cambiano a seconda delle caratteristiche del paziente, in particolare, AFP ha un'accuratezza maggiore nel determinare HCC tra i pazienti senza infezione da

HCV(41). L'accuratezza di altri marker sierologici quali des-gamma carbossiprotrombina (DCP) e la frazione L3 dell'AFP (AFP-L3) non è riconosciuta quindi il loro utilizzo in sorveglianza è sconsigliato. In particolare, DCP è stata associata ad invasione della vena porta e stadio tumorale avanzato, per cui non vi è indicazione al suo uso come marker per un riscontro precoce della lesione (42).

6. STORIA NATURALE

Il tempo di raddoppio medio del HCC è di circa 180 giorni ma varia a seconda del paziente in modo imprevedibile, con le dimensioni della massa epatica alla diagnosi non sono un parametro adeguato a predire con accuratezza la prognosi. Valori di AFP molto elevati alla diagnosi sono un fattore predittivo negativo, associati a tumori particolarmente aggressivi e con conseguente prognosi peggiore. Invasione microvascolare e satellitosi, la cui presenza aumenta in modo significativo per lesioni > 2cm, sono associate a prognosi peggiore. Inoltre, anche l'invasione vascolare macroscopica (in vena porta e vene sovraepatiche) a cui tende HCC sono un segno prognostico sfavorevole, in quanto condiziona in modo negativo la possibilità delle scelte terapeutiche. Al contrario di altre neoplasie invece la presenza di metastasi a distanza è infrequente rispetto ad altri tumori solidi, nemmeno nelle fasi più avanzate del tumore (7).

7. DIAGNOSI

Vi è una differenza nelle modalità diagnostiche dell'HCC nel caso questo insorga in un fegato cirrotico o sano. Per quanto concerne i pazienti cirrotici HCC può essere diagnosticato attraverso metodiche di imaging non invasive, utilizzando TC o RM con mezzo di contrasto (mdc) senza necessità di ricorrere alla biopsia, la quale invece è sempre necessaria per la diagnosi nei pazienti non cirrotici.

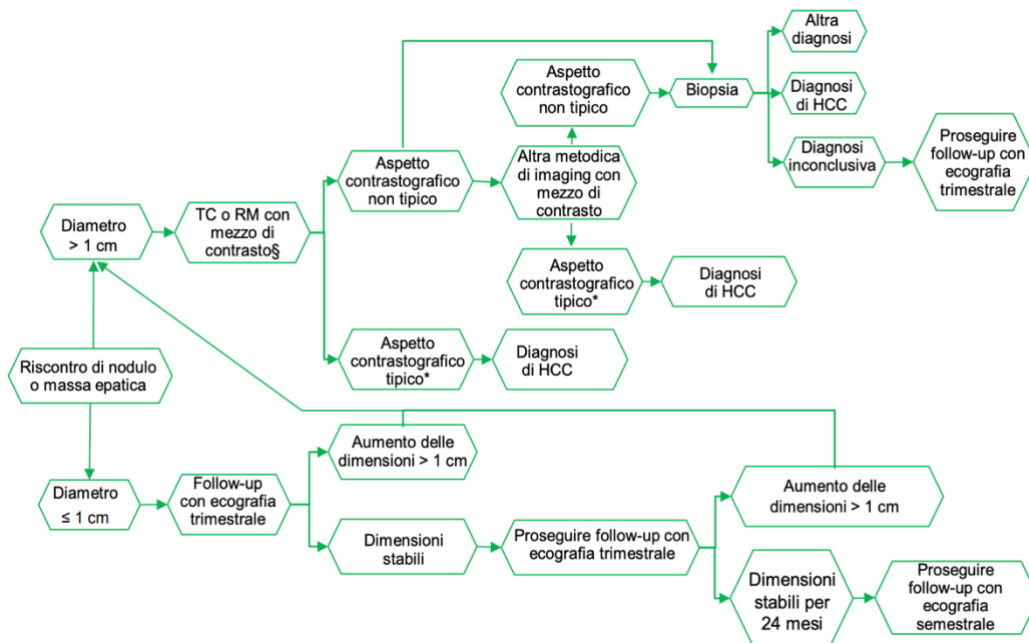
7.1. DIAGNOSI NEL PAZIENTE CIRROTICO

Durante la sorveglianza ecografica semestrale del paziente cirrotico è possibile riscontrare dei noduli di dimensioni variabili, ma per capire se un determinato nodulo è un epatocarcinoma è necessario ricorrere a tecniche di imaging più sviluppate, ossia TC o RMN con mezzo di contrasto. Ciò che consente di effettuare

una diagnosi non invasiva nel paziente cirrotico sono due aspetti peculiari di HCC. *In primis* tale tumore è dotato di un riarrangiamento vascolare peculiare; in secondo luogo, nel fegato cirrotico vi è un'alta probabilità pre-test che una lesione sia un epatocarcinoma, nonostante si debba segnalare che in questo tipo di pazienti sono aumentate anche la frequenza di colangiocarcinoma (CCA) e della combinazione di questi due tumori (HCC/CC) (43,44).

In particolare, le metodiche di imaging utilizzate sono quelle che sfruttano il mezzo di contrasto e si basano sul *contrast-enhancement*. In questo modo si riesce a valorizzare la peculiare vascolarizzazione dell'HCC, che appare come una combinazione di ipervascolarizzazione (*hyperenhancement*) del nodulo nella fase arteriosa, detto *wash-in*, seguito da un rapido *wash-out* in fase portale e ritardata (*delayed*) (44). Questo pattern radiologico ha specificità del 95-100% per HCC e permette di non rendere necessaria la biopsia.

La *flowchart* diagnostica, riportata in Figura 4, cambia a seconda delle dimensioni del nodulo riscontrato all'ecografia, in quanto la sensibilità di TC e RMN, si abbassa decisamente per noduli <1 cm. Infatti, se il nodulo ecografico è >1 cm è sufficiente un solo riscontro radiologico attraverso TC o RMN del *wash-in/out* tipico; mentre se si riscontra un nodulo <1 cm, essendo meno probabile che si tratti di HCC ed essendo la diagnosi più difficile, non è indicata l'esecuzione di TC/RM bensì la ripetizione dopo 3-4 mesi dell'ecografia e, solo in seguito ad un eventuale accrescimento della massa, è indicato utilizzare le metodiche con contrasto.



*Wash-in in fase arteriosa e wash-out in fase portale o tardiva
 §Il ruolo dell'ecografia con mezzo di contrasto è controverso e il risultato dipende dall'esperienza dell'operatore

Figura 4 Flowchart diagnostica di HCC nel fegato cirrotico(45)

Nel confronto tra RMN e TC su quale sia la metodica migliore, si è visto come i risultati cambino a seconda delle dimensioni dei noduli tumorali, ma in generale la RMN presenta una migliore sensibilità sia per quanto riguarda l'identificazione di lesioni < 2 cm (62% rispetto al 48% della TC) che per lesioni > 2 cm con sensibilità rispettivamente di 95% e 92%. Nelle lesioni comprese tra 1-2 cm si possono combinare le due metodiche ottenendo una specificità del 100% a scapito però della sensibilità che arriva al 55%(46).

Per quanto riguarda la diagnosi di HCC la TC multifasica con mezzo di contrasto è la metodica più utilizzata. Le evoluzioni tecnologiche degli ultimi anni infatti hanno infatti permesso di arrivare ad un'acquisizione delle immagini più rapida associata ad una riduzione significativa delle dosi di radiazioni assorbite. Nella TC, successivamente alla somministrazione del mezzo di contrasto iodato, le immagini dovrebbero essere acquisite in tre fasi: arteriosa epatica, venosa e tardiva (47). Grazie al mezzo di contrasto è inoltre possibile evidenziare un'eventuale presenza di contenuto lipidico, calcificazioni, ferro, emorragico o la presenza di residui di un eventuale trattamento chemoembolizzante (48). Come detto precedentemente, il segno diagnostico tipico dell'HCC è il *wash-in/wash-out* che si vede tra fase arteriosa e tardiva. In particolare, la fase arteriosa, in cui il contrasto è captato dall'arteria epatica, si divide in fase precoce e tardiva, ed è proprio nella fase

arteriosa tardiva in cui si ha l'ipercaptazione tipica di HCC (49). Successivamente vi è la fase venosa (o portale) in cui a captare massimamente il contrasto sono il parenchima epatico e le vene del sistema portale, le vene epatiche invece captano il contrasto grazie ad un flusso anterogrado(50). La fase tardiva infine viene acquisita tre minuti dopo l'infusione del mezzo di contrasto, in questa fase il parenchima epatico è meno captante rispetto alla fase venosa (51).

La Risonanza Magnetica risulta essere una tecnica di imaging migliore per la diagnosi e la caratterizzazione dell'HCC, in quanto dotata di una sensibilità del 91% e specificità del 95%. Per evidenziare la lesione epatica vi è un protocollo standardizzato che prevede delle iniziali sequenze in T2 per ottenere un'alta risoluzione anatomica, la somministrazione del mezzo di contrasto con successiva esecuzione di sequenze in T1 multifasiche 3D (52). Per quanto riguarda il contrasto valgono le stesse raccomandazioni valide per la TC. Il mezzo di contrasto utilizzato comunemente è a base di gadolinio, anche se si sta studiando l'utilizzo dell'acido gadoxetico, un contrasto epato-specifico che potrebbe essere utile per la diagnosi (53). I noduli di HCC alla risonanza appaiono tipicamente ipointensi in fase epatobiliare per via della mancanza di epatociti normali, cosa che li differenzia dai noduli displastici isointensi (54). Nonostante i vantaggi della RMN (maggiore sensibilità, possibilità di avere un migliore dettaglio anatomico e assenza di radiazioni), questa presenta anche alcuni svantaggi che ne limitano l'utilizzo: il costo maggiore, il tempo più lungo di acquisizione delle immagini che dipende molto dalla compliance del paziente durante l'esame e tempi di attesa maggiori rispetto alla TC per eseguirla. Inoltre, dato che entrambe le metodiche sfruttano il mezzo di contrasto, entrambe possono creare problemi in pazienti con insufficienza renale; in questi casi è maggiormente indicata la RMN con gadolinio in quanto meno nefrotossica (55).

Oltre all'*hallmark* diagnostico *wash-in/wash-out* vi sono anche altri segni radiologici che sono stati descritti in HCC più frequentemente rispetto che in noduli rigenerativi o displasici, questi sono: iperintensità in T2 RMN, iperintensità nella *diffusion-weighted* RMN (*DWI*), grasso intralesionale, contenuto di ferro intralesionale, presenza di capsula, architettura a mosaico, architettura nodulo in

nodulo, emorragia intralesionale. Se presenti, questi elementi aumentano la probabilità che la lesione sia HCC, ma da soli non hanno un valore diagnostico(56). Un altro parametro importante nella caratterizzazione di HCC, soprattutto per le implicazioni prognostiche e terapeutiche, è l'invasione macrovascolare (MVI), reperto osservato con maggiore frequenza negli HCC di maggiori dimensioni, ma riscontrabile anche in noduli di dimensioni ridotte. Oltre all'invasione, che coinvolge più frequentemente la vena porta, i pazienti cirrotici tendono a sviluppare anche trombosi portale, con incidenza del 16% annuo nei Child-Pugh B-C (57). Questo è un fattore importante da considerare in quanto è difficile differenziare una trombosi della vena porta da un'invasione portale (58).

Grazie alle tecniche di imaging con mezzo di contrasto è possibile distinguere questi due tipi di lesioni con molta accuratezza.

L'utilizzo di altre tecniche di imaging oltre TC e RMN non è al momento indicato in quanto meno accurate. Infatti, angiografia e *Contrast-enhanced ultrasound* (CEUS) sono meno accurate per la diagnosi di HCC, con la seconda che presenta una sensibilità decisamente minore rispetto alle metodiche tradizionali, soprattutto per noduli tra i 10 e i 20 mm (59).

Per quanto riguarda invece la diagnosi sierologica, di cui si è già parlato nella sorveglianza, livelli di AFP elevati (>400 ng/dl) sono sospetti, ma non diagnostici in accordo con le linee guida (60).

7.2. DIAGNOSI NEL PAZIENTE NON CIRROTICO

Nel paziente non cirrotico all'imaging non vi sono reperti differenti rispetto a quelli del paziente cirrotico, quindi si osserverà comunque l'effetto *wash-in/wash-out*, quel che cambia è che il paziente non è sottoposto a sorveglianza, dunque, vengono più spesso riscontrati tumori di dimensioni maggiori. Oltre a ciò, la specificità di tali segni all'imaging è minore rispetto a quelli nel paziente cirrotico, in quanto sono più frequenti diagnosi alternative, come adenoma epatocellulare o metastasi ipervascolarizzate. Per questo motivo la diagnosi in un fegato non cirrotico rende necessaria una prova istopatologica attraverso biopsia epatica (23).

7.3. DIAGNOSI INVASIVA

La diagnosi istologica è richiesta in 2 scenari: nei pazienti non cirrotici, e nei pazienti in cui il responso radiologico non è tipico in almeno una delle due tecniche di imaging (TC e RMN), più frequente nelle *early-stage HCC lesions*. La biopsia non è il gold standard in quanto la sensibilità per noduli di ogni dimensione è tra il 70-90%, ma scende a sotto al 50% per tumori di 1-2 cm. La sensibilità dipende inoltre dalla localizzazione, differenziazione e dimensione del tumore, oltre che dall'esperienza di chi fa la biopsia e del patologo che la analizza. Vi sono maggiori difficoltà per noduli <2 cm poiché questi sono solitamente ben differenziati. La specificità è quasi del 100% (61). Uno studio prospettico, ha riportato che la positività alla prima biopsia in HCC < 2 cm è di circa il 60% (35). Per quanto riguarda le complicanze della biopsia, il rischio di *seeding* e sanguinamento è di circa il 3%. In riferimento al *seeding*, è stato dimostrato come questo possa essere trattato efficacemente attraverso escissione o radioterapia, senza complicare l'outcome oncologico (62,63). Inoltre, in una metanalisi sul rischio di sanguinamento per biopsia epatica è stato dimostrato lo sviluppo di un sanguinamento modesto nel 3-4% delle biopsie, e un sanguinamento importante invece nello 0.5% dei casi (64).

Dal momento che i criteri istopatologici di malignità nei tumori epatocellulari, ossia la significativa atipia citologica e istologica e l'invasione interstiziale e vascolare, possono sfuggire ai campioni bioptici, la diagnosi di HCC (in particolare se precoce e ben differenziato) dovrebbe essere integrata mediante analisi immunohistochimiche per *marker* correlati alla trasformazione maligna degli epatociti. In particolare HSP70, glypican 3 (GPC3), e glutamine synthetase (GS), che hanno dimostrato di supportare la diagnosi in tumori altamente differenziati, con sensibilità del 72% e specificità del 100%, permettendo di differenziare noduli con displasia di alto grado rispetto ad un *early HCC*(35,65). Questi 3 markers sono attualmente raccomandati nei panel OMS e della *International Consensus Group of Hepatocellular Neoplasia*. In ogni caso vi è ancora la necessità di incrementare la loro sensibilità definendo nuovi marker correlati a trasformazione maligna. In tal senso, potrebbe quindi essere utile lo studio della neovascolarizzazione (66). Inoltre, i marcatori immunohistochimici possono aiutare ad identificare gli HCC con

prognosi peggiore (ad esempio la cheratina 19 [CK19]) (67,68). L'utilità clinica di tali analisi è ancora da dimostrare, per cui queste non rientrano nella routine diagnostica. Tuttavia, vi sono numerosi trials che stanno provando ad utilizzare i campioni istologici di HCC come criteri di inclusione, dunque, stanno aumentando i centri che eseguono biopsie attivamente per i loro studi (69).

Nel caso non fosse possibile giungere ad una diagnosi definitiva né con le metodiche non invasive né con la biopsia è indicato un follow-up ristretto ogni 3-4 mesi. La ripetizione della biopsia è raccomandata nel caso di riscontri istologici inconclusivi oppure nel caso di discordanza con l'imaging, in cui quest'ultimo evidenzia una lesione con *hyperenhancement* arterioso mentre la biopsia riscontra solo cirrosi. Una nuova biopsia viene indicata anche nel caso di crescita o cambiamenti del pattern di *enhancement* nel follow-up, ma con imaging non diagnostico per HCC (35).

8. STADIAZIONE

I sistemi di stadiazione sono utilizzati per classificare i pazienti in accordo con i fattori prognostici e la mortalità, con lo scopo di permettere la scelta del trattamento migliore basandosi sulle evidenze. I fattori prognostici più importanti nei pazienti con HCC sono correlati in primo luogo alla lesione tumorale, definita come numero e dimensione dei noduli, presenza di invasione vascolare e diffusione extraepatica; in secondo luogo, alla funzionalità epatica, definita da Child-Pugh, bilirubina, albumina, ipertensione portale e ascita; e in ultimo dallo stato generale del paziente, definito dalla *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) e dalla presenza di sintomi. L'eziologia invece non è stata identificata come un fattore prognostico indipendente (70).

L'utilizzo di marcatori sierologici quali AFP è associato ad una prognosi peggiore e potrebbero predire il rischio di ricorrenza post-resezione, di *drop-out* nei pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato, di risposta alle terapie locoregionali e di sopravvivenza e recidiva post-trapianto epatico. Altri marcatori come *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e *angiopoietin-2* (Ang2) si sono dimostrati avere un valore prognostico indipendente in una grande coorte di pazienti non trattati

per via di tumori avanzati. L'eterogeneità di tali studi però impedisce di definirne una chiara raccomandazione, ma suggerisce che valori di AFP > 200 e/o >400 ng/ml potrebbero essere considerati come fattori prognostici negativi (71–73).

8.1. TNM

La stadiazione TNM dell'epatocarcinoma esiste ma viene poco utilizzata, in quanto HCC insorge quasi esclusivamente in un organo che già presenta un'altra patologia cronica. Questa classificazione non è in grado di predire né la sopravvivenza né di indicare la gestione terapeutica migliore per i pazienti poiché presenta numerose limitazioni: *in primis* sono necessarie delle informazioni anatomopatologiche per valutare l'invasione microvascolare, ma queste sono ottenibili solo in quei pazienti che vengono trattati chirurgicamente (circa il 20%); oltre a ciò non considera le informazioni riguardanti la funzionalità epatica o di salute, non considerando né il Child né l'ECOG che sono due fattori prognostici indipendenti; infine il suo valore prognostico nei tumori *non-early* è limitato(74).

8.2. BARCELONA-CLINIC-LIVER CANCER (BCLC)

Attualmente il sistema più utilizzato è la classificazione Barcelona-Clinic-Liver Cancer (BCLC), il quale categorizza i pazienti in cinque sottoclassi prognostiche a cui viene attribuita una terapia specifica. Le terapie considerate sono quelle che si sono dimostrate essere in grado di aumentare la sopravvivenza nell'epatocarcinoma ossia: trapianto di fegato, resezione chirurgica, ablazione con radiofrequenza, chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE) e terapia sistemica. Ad ogni stadio di HCC viene attribuito un trattamento, se il paziente non può ricevere quel trattamento per via di controindicazioni, può scalare al trattamento dello stadio successivo più avanzato. Nel BCLC i parametri che vengono considerati per la stadiazione nella definizione della strategia terapeutica sono i fattori prognostici indipendenti di HCC: numero e dimensioni dei noduli tumorali, invasione vascolare del tumore, stato generale del paziente e grado di funzionalità epatici. Tali fattori vengono associati a variabili trattamento-dipendenti ottenuti da studi di coorte e *trials* randomizzati (70).

Il grado di funzionalità epatica deve essere presente in quanto in più dell'80% dei casi HCC si associa a cirrosi. Per stadiare la gravità dell'epatopatia cronica, si utilizza il Child-Pugh score (Tabella I), che tiene in considerazione tre parametri sierologici bilirubina, albumina, tempo di protrombina, e due parametri clinici, grado di ascite e di encefalopatia epatica. Facendo la somma di tali parametri il Child-Pugh classifica i pazienti in 3 gruppi: Child-Pugh A (5-6) che riflette una funzionalità epatica conservata, Child-Pugh B (7-9) una disfunzione moderata, Child-Pugh C (10-15) disfunzione epatica grave (associata ad una speranza di vita di circa 1 anno).

Tabella I Child-Pugh Score (70)

PARAMETRI	PUNTI		
	1	2	3
Bilirubina Sierica (mg/dL)	2.0	2-3	>3.0
Albumina Sierica (g/dL)	>3.515	2.8-3.5	<2.8
Tempo di protrombina (prolungamento (s))	1-4	5-6	>6
Encefalopatia epatica	Assente	Gradi I e II	Gradi III e IV
Ascite	Assente	Lieve	Moderata
SOPRAVVIVENZA A 1 E 2 ANNI BASATA SUL CHILD-PUGH SCORE			
Classe	1 anno	2 anni	
A (5-6 punti)	100%	85%	
B (7-9 punti)	80%	60%	
C (10-15 punti)	45%	35%	

Lo stato generale del paziente (*performance status*) viene valutato attraverso l'ECOG in cui la presenza di sintomi tumore-associati (ECOG 1-2) è considerata un segno di malattia allo stadio avanzato.

I pazienti senza sintomi (ECOG 0) e con una leggera/moderata disfunzione epatica (Child-Pugh A-B), vengono classificati come *very early* (stage 0) o *early* (stage A). Il *very early stage* (BCLC-0) è definito da singoli noduli < 2 cm senza la presenza di

invasione vascolare o lesioni satellite; attualmente solo il 5-10% degli HCC vengono diagnosticati a questo stadio, ma nei paesi, come il Giappone, in cui vi è stata una precoce implementazione della sorveglianza, la percentuale sale al 30% (75). L'*early stage* (BCLC-A) viene considerato per singoli noduli > 2 cm fino ad un massimo di 3 noduli <3 cm di diametro. La sopravvivenza media dei pazienti con diagnosi in questo stadio è del 50-70% a 5 anni dopo aver ricevuto uno degli interventi potenzialmente curativi a cui possono essere candidati (ablazione, resezione, trapianto) con una sopravvivenza media di 36 mesi (76). L'*intermediate stage* (BCLC-B) è uno stadio molto eterogeneo e che comprende una grande quantità di casi. In questo rientrano coloro che hanno un HCC multinodulare, asintomatico, senza invasione vascolare o diffusione extraepatica, con funzionalità epatica conservata (Child-Pugh A-B) e ECOG di 0. L'aspettativa di vita è di 16 mesi o del 49% a 2 anni (70). Questi pazienti traggono beneficio dalla TACE, che prolunga la sopravvivenza a 25-30 mesi. La versione più recente (2022) del BCLC (77) stratifica questo stadio in 3 sottogruppi. Il primo che include pazienti con noduli di HCC ben definiti e potenzialmente candidabili al trapianto nel caso rientrassero nelle *extended Liver Transplant criteria* (78). Il secondo sottogruppo comprende i pazienti senza la possibilità di arrivare al trapianto, ma che presentano un flusso portale preservato e una dimensione del tumore ben definita suggerendo la fattibilità di accedere selettivamente all'arteria irrorante il tumore. Infine, il terzo sottogruppo comprende i pazienti con un HCC diffuso ed infiltrante, con esteso coinvolgimento epatico. Tali pazienti non presentano benefici dalla TACE per cui sono candidabili alla terapia sistemica. È da sottolineare che non vi sia un cut-off rigido nel definire tale sottogruppo (77). L'*advanced stage* (BCLC-C), comprende i pazienti con invasione vascolare o diffusione extraepatica che sono relativamente *fit* con Child-Pugh A/B ed PS ≤ 2 . Tali pazienti presentano una sopravvivenza media tra i 6-8 mesi, del 25% ad 1 anno senza terapia(70) e sono candidabili alla terapia sistemica. Infine, gli *end-stage disease* (BCLC-D), sono i pazienti con severa disfunzione epatica (Child-Pugh C) o un performance status molto alterato (ECOG>2), ai quali vengono offerte cure palliative e di supporto, l'unica eccezione è rappresentata dai Child-Pugh C candidabili a trapianto.

Per ciascuno degli stadi BCLC viene indicata una determinata opzione che dovrebbe essere considerata come prima scelta (Figura 5), ma negli ultimi anni sono stati introdotti due concetti importanti: *treatment stage migration* e *untreatable progression*. In particolare, il concetto di *treatment stage migration* viene applicato in un paziente che, pur rimanendo nello stesso stadio BCLC, presenta una progressione tumorale o un evento avverso trattamento-correlato, che porta allo spostamento della raccomandazione verso un'opzione considerata prioritaria per uno stadio più avanzato. In alcuni casi, il trattamento può passare da quello inizialmente raccomandato per uno stadio precoce, a quello raccomandato per uno stadio avanzato, o addirittura a nessun trattamento. La *untreatable progression* è stata invece sviluppata per i pazienti sottoposti a TACE, ma si applica a tutti gli stadi e trattamenti BCLC. Rappresenta infatti un fallimento della strategia di trattamento selezionata ed emerge quando i pazienti presentano un fallimento del trattamento o una progressione pur inserendosi ancora nel loro stadio BCLC iniziale, giustificando così la considerazione di una terapia corrispondente a uno stadio più avanzato (77).

La classificazione BCLC, pur essendo la più utilizzata, presenta dei limiti in quanto la pratica clinica non sempre si trova allineata a questa classificazione. Inoltre, il BCLC non considera variabili molecolari o *biomarker*, in particolare come l'AFP che se >200 o 400 ng/mL ha un significato prognostico negativo significativo.

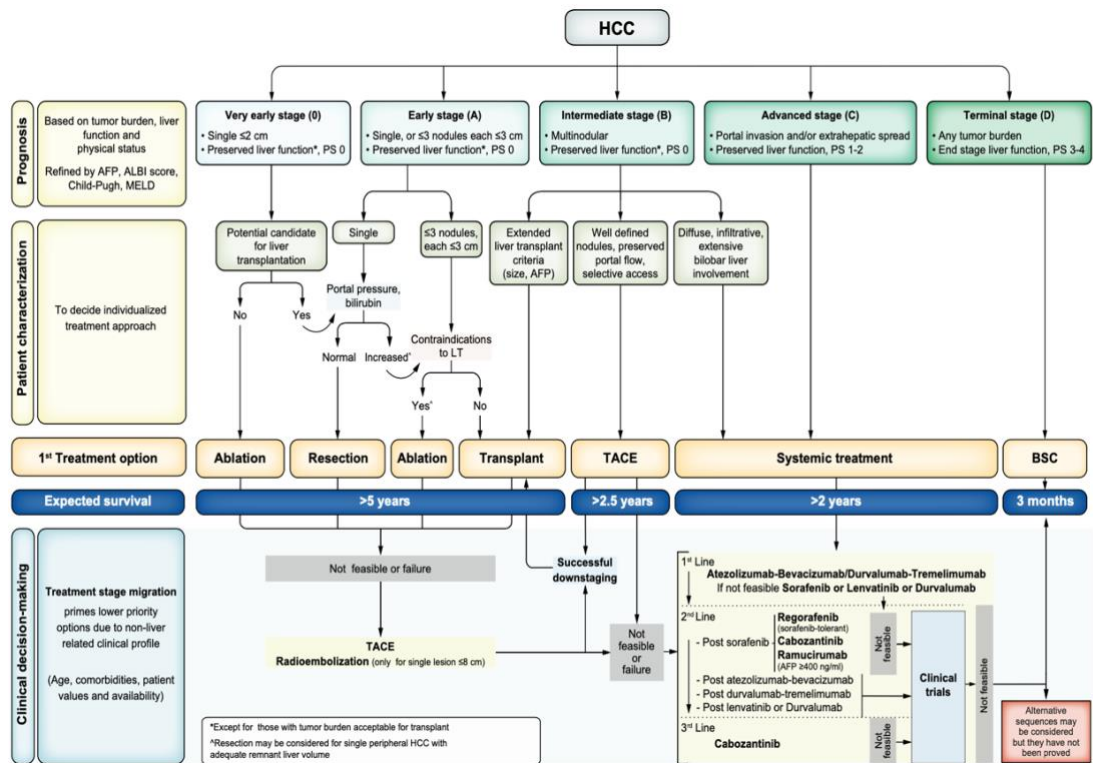


Figura 5 Sistema di stadiazione e terapia BCLC 2022 (77)

8.3. ITALIAN LIVER CANCER (ITA.LI.CA) PROGNOSTIC SYSTEM

L'algoritmo terapeutico ITA.LI.CA si basa sul concetto della gerarchia terapeutica. Infatti, è stato dimostrato come esista una chiara gerarchia di trattamenti da proporre al paziente con HCC valutando lo stadio del tumore, la funzionalità epatica, le condizioni generali del paziente e il periodo di trattamento. Tale sistema permette di risolvere due problemi della classificazione BCLC che la rendono poco utilizzabile dal punto di vista clinico. In primo luogo, il fatto che il BCLC correli uno stage ad una specifica scelta terapeutica ne limita il potere prognostico; in secondo luogo, la semplicità del BCLC lo rende poco utilizzabile dal punto di vista clinico, visto che sottovaluta l'importanza della chirurgia e delle terapie loco-regionali nella gestione terapeutica (84).

Il concetto del sistema proposto da ITA.LI.CA è basato sul beneficio e sulla sopravvivenza, in cui per ogni grado del tumore non si propone una sola scelta terapeutica, bensì una gerarchia di differenti terapie, che attraverso un algoritmo permettono al clinico di poter scegliere tra diversi trattamenti creando una gestione terapeutica flessibile e personalizzata sul paziente (*tailored*). L'ordine gerarchico si basa sul peso che tali terapie hanno sulla sopravvivenza e vede come

prima scelta il trapianto epatico, secondo la resezione epatica, seguita da ablazione, terapie intra-arteriose, terapia sistemica ed infine terapie palliative e di supporto (84).

L'algoritmo (Figura 6), si basa su 3 regole, che sono:

1. I pazienti con una riduzione importante della funzionalità epatica o delle condizioni generali (come un Child-Pugh di 8-9 associato ad un ECOG PST 1-2, o Child-Pugh C, o un ECOG PST >2) vengono considerati in automatico come ITA.LI.CA stage D, candidabili alle best supportive care a meno che non rientrino nei criteri di trapianto di fegato, e dunque in questa ristretta categoria di pazienti si può proporre il trapianto.
2. Pazienti con metastasi extra-epatiche o invasione extra-epatica della vena porta o cava dovrebbero essere considerati solo per terapie sistemiche, ITA.LI.CA stage C.
3. Per tutti i pazienti che non vengono esclusi dai punti 1 e 2 si può applicare la gerarchia terapeutica. In particolare, se il paziente rientra tra i criteri di Milano, il trapianto di fegato dovrebbe essere considerato gerarchicamente superiore a tutti gli altri trattamenti ITA.LI.CA stage da 0 a B2; nei pazienti che invece non sono candidabili a trapianto o con livelli di AFP >1000 ng/mL ITA.LI.CA stage B3, la prima opzione terapeutica, gerarchicamente, dovrebbe essere la resezione epatica (84).

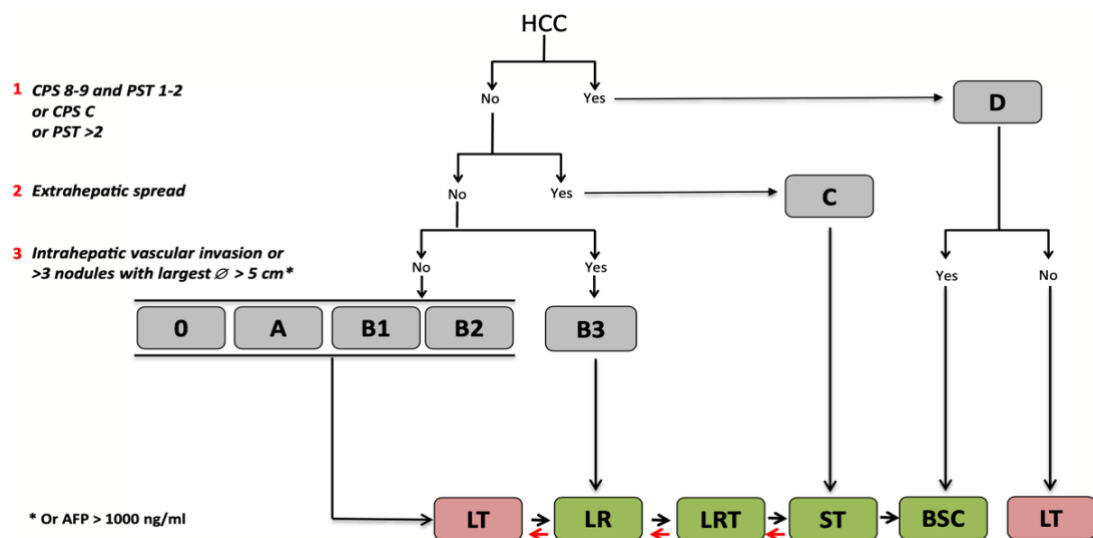


Figura 6 Algoritmo terapeutico ITA.LI.CA basato sulla gerarchia terapeutica. Abbreviazioni: LT: liver transplantation; LR: liver resection; LRT, loco-regional therapy; ST: systemic therapy(79)

Un altro aspetto importante è che si sia il gruppo ITA.LI.CA (80) che *Yen et al.* (87) hanno dimostrato un beneficio incrementale sull'overall survival dall'esposizione sequenziale a più linee terapeutiche, a sostegno dell'adozione sia delle strategie di gerarchia terapeutica nel trattamento dei pazienti idonei (84).

8.4. ALTRE CLASSIFICAZIONI

Negli anni sono state proposte numerose classificazioni, volte ad ovviare le difficoltà della stadiazione TNM e facilitare la gestione terapeutica dell'epatocarcinoma. Tra le varie classificazioni troviamo il *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP), il quale deriva da uno studio italiano ma presenta il limite di non considerare le condizioni generali e l'incapacità di identificare quali sono gli stadi precoci che beneficerebbero di terapie chirurgiche o percutanee (81). Vi è il *GRETCH* (*GRoupe d'Étude et de Traitement du Carcinoma Hépatocellulaire*), sistema non validato ma molto utilizzato in Francia, Belgio e Canada. Nei paesi asiatici, vista anche la differente distribuzione eziologica e la storia naturale più severa vengono utilizzati altri score come il *Tokio score*, il *CUPI* (*Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma*), il *JIS* (*Japan Integrated Staging Score*) o l'*Hong-Kong Liver Cancer* (HKLC) *staging system* (81–83).

9. TRATTAMENTO

9.1. TRATTAMENTI CURATIVI

La chirurgia è il pilastro del trattamento dell'HCC, in quanto porta ai migliori risultati rispetto agli altri trattamenti in candidati ben selezionati, con una sopravvivenza a 5 anni del 60-80%. Per cui la resezione, assieme al trapianto, rappresenta la prima opzione nei pazienti con un *early stage* per cui si hanno intenzioni curative. Inoltre, le tecniche chirurgiche possono essere estese agli altri *stage* di HCC dopo che si è ottenuto un *down-staging* attraverso le tecniche non chirurgiche.

9.1.1. RESEZIONE

La resezione chirurgica ha un ruolo che cambia a seconda che HCC insorga o meno su un fegato cirrotico. Nei pazienti non cirrotici rappresenta la terapia di prima linea, in quanto, essendo il fegato funzionalmente migliore, possono essere eseguite resezioni più ampie con più bassi tassi di complicanze e *outcome* accettabili. Negli ultimi anni sono aumentati i casi di resezione in HCC in fegati non cirrotici dovuti a NAFLD e sindrome metabolica, di conseguenza sono aumentate anche le resezioni che hanno dimostrato un tasso di complicazioni severe tra il 13-20%, con una mortalità post-chirurgica < 2% (84,85). Nei pazienti cirrotici invece, vista la maggiore complessità, è necessario un approccio multidisciplinare per stabilire quale sia la strategia migliore da attuare. Nei criteri *European Association for the Study of the Liver (EASL)/European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* del 2012 è stato identificato il paziente cirrotico ideale candidabile alla resezione come quello che presenta un nodulo solitario, con una ben preservata funzionalità epatica, senza ipertensione portale o piastrinopenia (86). Chiaramente con il passare degli anni e il migliorarsi delle tecniche chirurgiche è stata permessa un'estensione dei criteri, anche se non è ancora stato raggiunto un *consensus* riguardo ciò. In generale, nella selezione dei pazienti candidabili a resezione andrebbero sempre considerate 3 variabili: la funzionalità epatica, valutata attraverso il Child-Pugh, il MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score e l'elastografia epatica (in particolare una *stiffness* > 12-14 kPa comporta un rischio significativo di *liver failure* post-epatectomia) (87); l'ipertensione portale, e l'estensione dell'epatectomia e dunque l'invasività dell'intervento, che dipende dalle dimensioni del tumore, dal numero di noduli satellite e dalla localizzazione intraepatica del tumore (23). Una volta soddisfatti i criteri di conservazione della riserva funzionale per definire l'indicazione all'intervento è necessario considerare anche altri aspetti come la posizione e le dimensioni del nodulo. In particolare, in noduli < 2cm, situati in profondità la resezione non si è dimostrata superiore all'ablazione, con quest'ultima che dal punto di vista *cost-effectiveness* è preferibile. Per noduli superficiali, una resezione laparoscopica o robotica consente di raggiungere ottimi risultati con un'invasività minore rispetto alla chirurgia classica "open". Per quanto riguarda singoli noduli >

3 cm la resezione chirurgica si è dimostrata superiore all'ablazione dal punto di vista *cost-effectiveness*. Infine, nei casi presentanti multipli noduli di HCC, rientranti nei criteri di Milano, questi possono essere candidabili a resezione nel momento in cui non venissero rispettati (o fossero sub-ottimali) i criteri di eleggibilità per trapianto e ablazione (23).

La ricorrenza del tumore rappresenta la complicanza più importante della resezione, come anche dell'ablazione locale (si stima il 70% a 5 anni). La maggior parte delle ricorrenze sono metastasi intraepatiche, ma almeno un terzo sono tumori *de novo*, che si sviluppano nell'ambiente cancerogeno della cirrosi epatica. In ogni caso, solo studi molecolari possono dire se si tratta di una recidiva del precedente tumore o di uno nuovo. Nonostante la numerosità delle ricorrenze, nessuna terapia adiuvante si è dimostrata in grado di migliorare l'*outcome* o prevenirle (23).

9.1.2. TRAPIANTO

HCC rappresenta l'unica indicazione generalmente accettata per un trapianto di organo solido in paziente con tumore. Il trapianto, rappresenta la prima linea di trattamento per pazienti che rientrano nei criteri di Milano, ossia singolo nodulo ≤ 5 cm o multinodulare ≤ 3 noduli ≤ 3 cm, senza invasione portale o metastasi extraepatiche (88). In questo contesto, i pazienti cirrotici con HCC rappresentano circa il 30-35% della popolazione europea in lista d'attesa per trapianto epatico (89).

Alcuni studi hanno dimostrato dei tassi di sopravvivenza a 5 anni e a 10 anni, rispettivamente, del 70% e 50%, dati sovrapponibili a quelli della sopravvivenza di pazienti non-HCC trapiantati, con mortalità perioperatoria è $<3\%$ (90–92). Gli aspetti benefici del trapianto sono il trattamento della cirrosi sottostante e del tumore, permettendo anche l'eventuale rimozione di metastasi intraepatiche e diminuendo il rischio di ricorrenza al 10-15% a 5 anni. Inoltre, il trapianto permette un'analisi del fegato rimosso dettagliata dal punto di vista istopatologico (8).

Il trapianto di fegato presenta alcune importanti limitazioni, quali il costo e la disponibilità di donatori, che limita la procedura al 5% dei casi. In particolare, la scarsità di donatori è l'inconveniente maggiore e cambia a seconda dell'aerea geografica, portando a tempi medi di attesa di 6-12 mesi, con circa il 20% dei

candidati che esce dalla lista per via della progressione del tumore prima di ricevere la procedura chirurgica. Predittori dell'uscita dalla lista sono fallimento terapeutico, AFP al *baseline* >400 ng/mL o che aumenta >15 ng/mL per mese. Sono state proposte numerose strategie per evitare l'uscita dalla lista. In primo luogo, è stata proposta una terapia neo-adiuvante nei pazienti in lista d'attesa con TACE o ablazione. Tali tecniche hanno senso da un punto di vista costo-beneficio e sono raccomandate nei casi in cui la lista d'attesa superi i 6 mesi, anche se l'impatto a lungo termine sull'*outcome* è incerto. In secondo luogo, vi è un ordine prioritario in lista dove la UNOS (*United Network for Organ Sharing*) ha implementato un sistema di score basato sul rischio di *dropout*, dando la priorità a tumori di dimensioni di 2-5 cm e più di un nodulo. Nei pazienti che non rientrano nei criteri di Milano è permesso di essere inseriti nella lista trapianto solo in caso si ottenesse un *downstaging*. Come detto, tali criteri si basano su dimensioni e numero di lesioni; tuttavia, per descrivere al meglio caratteristiche biologiche e rischio di recidiva di HCC andrebbero considerati anche altri aspetti; perciò, si sta lavorando a criteri più allargati che includano markers biologici come l'AFP (93).

L'ordine di priorità in lista d'attesa per trapianto dipende dal MELD score, che viene utilizzato come predittore di decesso nei pazienti cirrotici ma non ha lo stesso valore nei pazienti non cirrotici, costringendoli a tempi d'attesa maggiori con rischio di uscire dalla lista. Per tali motivi sono previsti dei punti MELD addizionali nei candidati a trapianto affetti da HCC, in modo da aumentarne il punteggio (94). Per potenziare la donazione sono emerse delle alternative alla donazione cadavere. Il trapianto da vivente rappresenta una plausibile alternativa che rappresenta circa il 5% di tutti i trapianti globali, maggiormente sfruttato in Asia vista l'alta incidenza di HCC e la scarsità di organi, con *outcome* simili al trapianto da donatore deceduto. Dunque, viene raccomandata come alternativa nei pazienti in lista d'attesa da oltre 6-7 mesi (95). Va sottolineato come il rischio-beneficio di questa procedura debba in ogni caso tenere in considerazione sia il donatore (mortalità 0.3%) che il ricevente, in un concetto noto come *double equipoise*. Vista la complessità di tale trattamento, questo deve essere limitato in centri di eccellenza di chirurgia epatobiliare e trapianti (8).

9.1.3. ABLAZIONE

L'ablazione tramite radiofrequenze è la prima strategia ablativa raccomandata. L'energia generata dalle radiofrequenze permette di scaldare il tessuto fino a 80°-100°C, inducendo una necrosi coagulativa del tumore e creando un *safety ring* nel tessuto peritumorale circostante, che può eliminare piccoli noduli satelliti non visualizzati. Il trattamento consiste in 1 o 2 sessioni attraverso un approccio percutaneo o, in alcuni casi, laparoscopico. L'ablazione con radiofrequenze presenta un tasso di risposta e di ricorrenza migliore rispetto alle precedenti tecniche ablative come quella basata sull'iniezione percutanea di etanolo, il quale grazie alla disidratazione cellulare, alla denaturazione proteica e all'occlusione vascolare induce una necrosi coagulativa della lesione (8).

Studi a lungo termine hanno dimostrato tassi di sopravvivenza a 5 anni del 60%, che sale al 90% per tumori <2 cm, BCLC 0, caso in cui l'ablazione si dimostra anche preferibile da un punto di vista *cost-effectiveness* alla resezione. Per BCLC A è considerata la terapia di prima linea in noduli singoli tra 2-5 cm o multipli fino a 3 noduli <3 cm, non candidabili a chirurgia. La limitazione maggiore dell'ablazione con radiofrequenze è che il tasso di fallimento aumenta per tumori > 3 cm in quanto si ha una perdita del calore attraverso la perfusione tissutale che raffredda l'area ablata. Infatti, nei tumori di 3-5 cm di diametro è stata riscontrata una necrosi completa della lesione in poco meno del 50% dei casi, motivo per cui in questi casi è preferibile la resezione se possibile, mentre nel caso non fosse possibile vi sono delle meta-analisi che hanno dimostrato come la combinazione di ablazione e TACE aumenta significativamente l'*overall survival* e la *recurrence-free survival* senza particolari differenze in termini di sopravvivenza (96,97); tale strategia deve però essere ancora validata (98). Oltre a ciò, il 10-15% dei tumori è difficile da trattare per via della localizzazione, in particolare quelli sottocapsulari o adiacenti alla cistifellea che hanno un rischio maggiore di ablazione incompleta e complicanze maggiori, ma possono essere trattati attraverso iniezioni di etanolo (alcolizzazione) (8).

Sono state proposte numerose strategie per aumentare l'efficacia antitumorale dell'ablazione con radiofrequenza, come la combinazione con la chemioembolizzazione o con una speciale formulazione attivabile con il calore di

doxorubicina liposomiale che hanno ottenuto buoni risultati in studi di coorte.(99,100) Altri trattamenti promettenti, come ablazione attraverso microonde, ultrasuoni ad alta intensità o radioterapia stereotattica, sono in corso di studio (86).

9.2. TRATTAMENTI NON CURATIVI

9.2.1. CHEMIOEMBOLIZZAZIONE TRANS-ARTERIOSA (TACE)

La TACE è una terapia loco-regionale di radiologia interventistica e rappresenta il trattamento più utilizzato nella gestione dell'epatocarcinoma non resecabile. Il razionale della TACE si basa sul fatto che l'epatocarcinoma presenta un'intensa attività neo-angiogenica durante la crescita, tendendo ad essere nutrito dal flusso arterioso anziché quello venoso portale come il parenchima epatico circostante. Tale metodica consiste nell'infusione intrarteriosa di un agente citotossico, seguita dall'embolizzazione dei vasi che irrorano e nutrono il tumore in modo da combinare l'effetto ischemico a quello citotossico (23).

9.2.1.1. TIPOLOGIE

Ci sono diverse tipologie di TACE che devono essere distinte tra loro. La tecnica ideale è quella che consente di ottenere la massima e sostenuta concentrazione intra-tumorale di chemioterapico con una minima esposizione sistemica, insieme all'ostruzione del vaso del tumore.

La chemioembolizzazione convenzionale (c-TACE), conosciuta anche come *Lipiodol TACE*, consiste nella somministrazione in arteria epatica di un chemioterapico, solitamente doxorubicina 50 mg/m² (oppure idarubicina, epirubicina, cisplatino o miriplatino), emulsionato con una sostanza lipidica a cui consegue l'ostruzione dell'arteria attraverso microparticelle (101). Tale metodica si è dimostrata ottenere una necrosi tumorale maggiore, rispetto alla stessa tecnica eseguita senza embolizzazione (102). Riguardo all'emulsione vi sono però delle problematiche tecniche dovute alla difficoltà nell'ottenere riproducibilità e stabilità del composto Lipiodol/farmaco con una misurazione standard delle gocce; non vi è inoltre un consenso su quale tipo di agente embolico debba essere utilizzato. In aggiunta, il tempo che trascorre tra l'iniezione del chemioterapico e

dell'agente embolico porta alla distribuzione di buona parte del farmaco nel circolo, motivo per cui sono state sviluppate altre tecniche. Tra queste vi è la DEB-TACE (*with drug-eluting beads*) che sfrutta un chemioterapico (doxorubicina) integrato a delle microsfele emboliche, in grado di rilasciarlo in modo controllato lungo un periodo di una settimana, con una farmacocinetica controllata. Tale metodica permette di ottenere un'embolizzazione permanente ed inoltre, grazie al trasporto maggiormente controllato del chemioterapico, consente di ottenere una maggiore concentrazione di questo all'interno della lesione con una minore distribuzione plasmatica che permette la diminuzione degli effetti collaterali sistemici. Nonostante i promettenti risultati non vi sono ancora sufficienti evidenze che permettano di raccomandare una tecnica rispetto all'altra, la scelta ricade quindi sull'operatore (103). La *super-selective* TACE è invece un fattore tecnico che viene raccomandato per aumentare l'efficacia del trattamento minimizzando l'insulto ischemico al parenchima circostante. Ciò si ottiene attraverso una TC con mezzo di contrasto, in particolare una *cone-beam* TC, che viene effettuata prima della procedura per individuare quali sono le arterie che irrorano effettivamente il tumore (104). Un'altra tecnica intra-arteriosa è la TAE che consiste nell'embolizzazione trans-catetere semplice, in cui non viene utilizzato nessun chemioterapico (8).

9.2.1.2. ESECUZIONE

La TACE viene eseguita in una sala di radiologia interventistica e prima della sua esecuzione è sempre necessaria una valutazione di imaging di routine (RM o angio-TC) al fine di identificare le principali variazioni anatomiche arteriose. Dopo aver cateterizzato l'arteria femorale e aver effettuato una completa valutazione vascolare, a seconda della metodica scelta, C-TACE o DEB-TACE, viene somministrata, nel primo caso, l'emulsione di Lipiodol-chemioterapico la quale deve essere iniettata rapidamente per favorirne l'ingresso nelle arterie del tumore con la procedura che viene completata iniettando un agente embolizzante, di solito gelatina tagliata a cubetti di circa 1 mm³ o microsfele embolizzanti; nel secondo caso, le microsfele (DEB-TACE) devono essere iniettate lentamente per evitare agglomerati e reflusso, idealmente in modo selettivo utilizzando un

microcatetere, in uno dei rami segmentali o subsegmentali che irrorano la parte più grande della massa. Oltre a ciò, vengono utilizzate immagini tridimensionali (*cone beam TC*) per identificare in modo ottimale le arterie alimentanti il nodulo/i e per confermare dopo la procedura che il tumore sia stato correttamente colpito (figura 7) (105).

In particolare, nel caso della DEB-TACE è necessario prestare particolare attenzione all'indagine di eventuali shunt arterio-portali o venosi epatici, di cui è raccomandata l'embolizzazione prima di iniettare le microsferi. Inoltre, prima di essere iniettate, le microsferi caricate dovrebbero essere mescolate lentamente con un mezzo di contrasto non ionico (circa 5-10 mL per mL di microsferi).

La TACE inoltre può essere anche eseguita in combinazione ad altre metodiche, come ablazione con radiofrequenze o terapia sistemica. In particolare, si è visto che la combinazione di TACE e ablazione è associata ad un miglior *overall survival* (OS) e *recurrence-free survival* (PFS) rispetto alla RFA in monoterapia, senza un aumento significativo delle complicanze. Tale beneficio si evidenzia maggiormente per HCC con diametro >3, anche se la combinazione delle due tecniche nella stessa occasione è abbastanza dispendiosa DA un punto di vista delle risorse (99,106). La combinazione della TACE con anti-angiogenici ha il razionale che affonda le radici nel fatto che la chemioembolizzazione provoca un'attivazione degli *hypoxia-inducible factors* (HIFs) che aumentano i livelli di VEGF per via dell'ipossia locale e della necrosi ischemica indotta. Per questo motivo è stata studiata la combinazione di TACE e sorafenib (che inibisce il VEGF), che però non si è rivelata efficace nonostante un accettabile profilo terapeutico (107). Mentre attualmente sono in corso degli studi per verificare l'eventuale efficacia della combinazione di TACE con atezolizumab-bavacizumab e con durvalumab-tremelimumab (108,109).

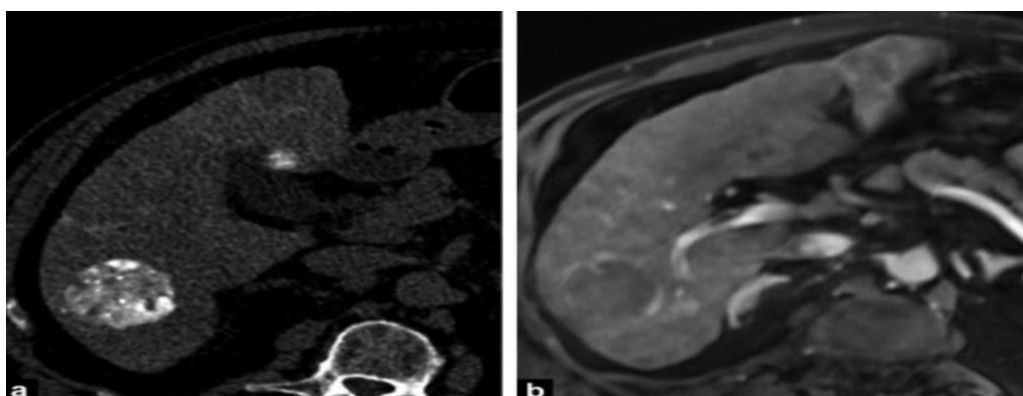


Figura 7 a. Lipiodol uptake post-TACE b. necrosi tumorale 1 mese post-TACE(105)

9.2.1.3. INDICAZIONI

Le indicazioni alla TACE prendono in considerazione le dimensioni del tumore, la funzionalità epatica residua ed il *performance status*. Una funzionalità epatica inadeguata o dimensioni del tumore > 50% del volume totale epatico, aumentano il rischio di insufficienza epatica post-TACE. Il profilo ideale del paziente che beneficia maggiormente della chemioembolizzazione trans-arteriosa è rappresentato dalla presenza di malattia uni/paucinodulare, senza invasione vascolare o diffusione metastatica, asintomatico e con una funzionalità epatica discreta (Child-Pugh stage B≤7). In tali pazienti, la sopravvivenza media passa da 20 mesi a 40-50 mesi (103,110,111). Altre indicazioni alla TACE sono i pazienti con un *early-stage* HCC, usandola come *bridge* al trapianto di fegato o come alternativa terapeutica nei pazienti che non possono essere sottoposti a trapianto, resezione o ablazione nel concetto della *treatment stage migration*. Per questo motivo la TACE, sebbene sia indicata come prima linea negli stadi intermedi, viene molto utilizzata anche negli stadi precoci, e più raramente anche in quelli avanzati (112).

Le controindicazioni alla TACE sono rappresentate dalla cirrosi scompensata (Child-Pugh > B8), da tumori coinvolgenti la maggior parte di entrambi i lobi epatici, dall'invasione macrovascolare dei maggiori rami portali o della vena porta e da un'importante riduzione della circolazione portale (come, ad esempio, una trombosi portale), anche se può essere eseguita in sicurezza (pur rimanendo non raccomandata) in pazienti che presentano un'ostruzione portale segmentale o sub-segmentale se il trattamento è selettivo. Infine è controindicata nel caso di insufficienza renale con filtrato < 30 mL/min (113). Inoltre, pazienti con anastomosi biliodigestiva o stent delle vie biliari sono a maggior rischio di ascesso epatico; quindi, anche in questo caso non viene raccomandata la sua esecuzione (8).

Per quanto riguarda l'efficacia del trattamento, in una review sulla C-TACE comprendente 101 articoli, con un totale di 10.108 pazienti (101) il tasso di risposta è del 52.5% (95% IC 95% 43.6-61.5%) e l'*overall survival* del 70.3% ad 1 anno, 51.8% a due anni, 40.4% a tre anni, e 32.4% a cinque anni, con una sopravvivenza media di 19.4 mesi (95% IC 16.2-22.6) (114). I tassi di risposta alla

TACE dipendono molto dalla tecnica utilizzata e dal numero e dalle dimensioni delle lesioni. Per esempio, la risposta completa (CR) è del 77% nei pazienti con lesioni < 5 cm, scende al 55% e al 40% quando la chemioembolizzazione viene ripetuta rispettivamente 2 o 3 volte nei pazienti che avevano invece ottenuto precedentemente una risposta parziale (PR). In accordo con una metanalisi comprendente 7 studi(115), i tassi di risposta radiologica sono i seguenti: CR: 19-44%, PR: 23-43%, *stable disease* (SD): 16-38%; *progressive disease* (PD): 5-27%. Ciò dimostra che la risposta alla terapia è molto variabile, dipendendo non solo dal tipo di trattamento e dalle caratteristiche tumorali, bensì anche dall'operatore che la esegue.

I cinque effetti collaterali più comuni sono anormalità degli enzimi epatici (18.1%), febbre (17.1%), tossicità ematologica o del midollo osseo (13.5%), dolore (11%), vomito (6%) che rappresentano i sintomi della sindrome post-embolizzazione (PES). L'*overall mortality* è risultata essere dello 0.6% con la più comune causa di morte rappresentata dall'insorgenza di insufficienza epatica acuta. Per ridurre l'insorgenza di PES uno studio controllato randomizzato ha provato ad utilizzare una combinazione di steroidi endovenosi con antiemetici per 3 giorni dal momento della TACE in comparazione all'uso di solo antiemetici, ottenendo un buon profilo di sicurezza; tale studio in ogni caso deve essere ancora validato (116). In generale, meno del 5% dei pazienti sviluppa complicazioni maggiori, quali ascesso epatico, colecistite ischemica o insufficienza epatica, e in <2% si ha una morte trattamento-correlata (8).

Per quanto riguarda la sua esecuzione, il tasso di risposta medio è del 50-70%, con trattamento che viene eseguito in più sessioni regolari, solitamente 3, a 0, 2 e 6 mesi, anche se non è ancora stato stabilito un *consensus*. Nella gestione delle sedute va tenuto considerazione che un approccio troppo aggressivo, con esecuzioni troppo frequenti, può condurre ad insufficienza epatica (111). La raccomandazione congiunta di EASL ed EORTC prevede di valutare la risposta quattro settimane dopo una sessione di TACE mediante TC o RM utilizzando i criteri *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (mRECIST). Non essendo una strategia terapeutica curativa, in seguito ad un iniziale successo della procedura, il tumore trattato, attraverso meccanismi neoangiogenetici, riprende

a crescere e potrebbe dover essere ritrattato, per cui si raccomanda un follow-up con imaging ogni tre mesi per i pazienti che non presentano più tessuto tumorale vitale (risposta completa) (105). La decisione riguardo quando interrompere le sedute di TACE è controversa e negli anni sono stati proposti numerosi score (come ABCR e ART score) per guidare la decisione sul *retreat*, solo che scarsamente applicabili poiché identificano probabilmente pazienti scarsamente candidabili alla TACE già al *baseline* (117–119). In ogni caso, la TACE non andrebbe ripetuta nei casi in cui non venga ottenuta una necrosi sostanziale dopo diversi trattamenti, ed andrebbe sospesa di fronte ad una progressione tumorale intrattabile o ad un'eventuale neo-controindicazione, come un esteso coinvolgimento epatico, metastasi extraepatiche, invasione macrovascolare o una piccola progressione intraepatica che però si associa ad un peggioramento del ECOG-PS o della funzionalità epatica. Chiaramente il riscontro di un nuovo nodulo piccolo e ancora non trattato, con funzionalità epatica e PS del paziente conservati consentono di riutilizzare la TACE nonostante la progressione (120). Oltre a ciò, va considerato che la doxorubicina è un'antraciclina, e in quanto tale può indurre cardiotossicità, dando una cardiomiopatia cronica dose-dipendente. Dunque, nei pazienti sottoposti a multiple sessioni di TACE andrebbe eseguito un ecocardiogramma per la valutazione della frazione di eiezione ventricolare, inoltre la dose cumulativa non dovrebbe essere maggiore di 450 mg/m^2 (23).

9.2.2. RADIOEMBOLIZZAZIONE TRANS-ARTERIOSA (TARE)

La *Selective internal radiation therapy* (SIRT), chiamata anche radioembolizzazione trans-arteriosa (TARE), sfrutta l'infusione di Lipiodol marcato con iodio-131 oppure, più frequentemente, di microsferi di resina o vetro contenenti Itrio-90 (Y-90), un isotopo che emette radiazioni beta a corto raggio. Il razionale del trattamento è il medesimo della TACE, per cui, vista l'ipervascolarizzazione dell'HCC, le microsferi iniettate per via intra-arteriosa vengono preferenzialmente trasportate nella zona del tumore, dove emettono radiazioni ad alta energia e bassa penetranza. Tale trattamento richiede una collaborazione stretta tra radiologi interventisti, specialisti in medicina nucleare, radiofarmacisti e fisici. Visto il minimo effetto embolico delle microsferi di Y90, il trattamento può essere

utilizzato in modo sicuro anche in pazienti con trombosi della vena porta (121). Le controindicazioni alla TARE sono shunt epato-polmonari importanti o un uptake extraepatico rilevante, in particolare l'irradiazione intestinale. Studi di coorte riportano una sopravvivenza media tra 16.9-17.2 mesi per i pazienti *intermediate stages*, 10-12 mesi per i pazienti *advanced stages* con invasione portale. I tassi di risposta variano tra il 35-50%, mentre circa il 20% dei pazienti presenta tossicità epatica e il 3% muore a causa della terapia (122,123).

Si tratta dunque dell'alternativa più promettente rispetto alla TACE, in cui si ha una buona risposta sia dal punto di vista della sopravvivenza che degli effetti collaterali; quindi, potenzialmente la radioembolizzazione potrebbe essere efficace nei pazienti con uno stadio intermedio, non eleggibili per la TACE ma ulteriori studi riguardo il suo utilizzo devono essere eseguiti (8).

9.2.3. TERAPIA SISTEMICA

HCC è un tumore molto resistente sia alla chemioterapia convenzionale sia alla radioterapia.

Nel 2007 grazie allo studio SHARP vi è stata una rivoluzione nella terapia sistemica dell'HCC con l'introduzione del sorafenib il quale ha dimostrato un aumento della sopravvivenza da 7.9 a 10.7 mesi rispetto al placebo; tale effetto è stato valutato su 602 pazienti di cui l'80% BCLC C, il 20% BCLC B progrediti nonostante la TACE (124). Il sorafenib, è un farmaco orale inibitore multiplo tirosin-chinasico (TKI), che ha azione sia anti-proliferativa che anti-angiogenica attraverso il blocco di Raf/MEK/ERK, JAK/STAT e l'inibizione di VEGFRs, PDGFRs, c-Kit, FLT3 e RET (125). Era considerato fino al 2020 la prima linea terapeutica. La dose raccomandata di sorafenib è 800 mg, per un tempo medio di 6 mesi. Gli effetti avversi più comuni sono diarrea, sindrome mani-piedi, fatica, ipertensione. Sono invece rare come complicanze l'insufficienza epatica trattamento-correlata o complicanze che mettono il paziente in pericolo di vita. In ogni caso, tale tossicità porta il 20% dei pazienti a smettere il trattamento o ridurre la dose fino a metà. Non tutti i pazienti allo stadio avanzato possono ricevere il sorafenib: è stato stimato che tale terapia può essere data ad un terzo dei pazienti target per via di intolleranza primaria, età avanzata, insufficienza epatica (ascite o encefalopatia). Inoltre una malattia

cardiovascolare attiva, coronarica o periferica, è considerata una controindicazione relativa (124). L'efficacia del sorafenib si pensa sia dovuta proprio al fatto che blocca più di 40 protein-chinasi, inclusi i fattori angiogenici VEGFR e PDGFR, e geni proliferativi quali BRAF e c-Kit (126).

Un altro TKI utilizzato è il lenvatinib, inibitore del VEGFR, FGFR, PDGFR, RET e c-KIT, che si è dimostrato essere non inferiore rispetto al sorafenib, con una sopravvivenza media di 13.6 mesi rispetto ai 12.3 del sorafenib (23).

Il cambio nella gerarchia farmacologica della terapia sistemica di HCC si ha avuto nel 2020 grazie allo studio IMbrave150 in cui è stata dimostrata la superiorità dell'immunoterapia, con la combinazione di Atezolizumab (anticorpo monoclonale anti-PD-L1) e Bevacizumab (anticorpo monoclonale anti-VEGF), rispetto al sorafenib sia per quanto riguarda OS che PFS, con in particolare l'OS che si è visto aumentare da 13.4 mesi con il sorafenib a 19.2 con atezolizumab-bevacizumab. (127) Attualmente la combinazione di questi due farmaci rappresenta la strategia terapeutica di prima linea nel trattamento per HCC in stadio avanzato, non resecabile, con funzionalità epatica conservata e che non ha ancora ricevuto un altro trattamento chemioterapico. Le reazioni avverse si verificano in più del 20% dei pazienti e sono rappresentate da ipertensione, astenia e proteinuria. Il rischio emorragico si riscontra più frequentemente nei pazienti che ricevono atezolizumab-bevacizumab (25%) rispetto ai pazienti che ricevono sorafenib (17%), per questo motivo è raccomandata la valutazione per la presenza di varici nel tratto gastrointestinale prima dell'inizio della terapia (128). Nei pazienti che sviluppano un sanguinamento di 3° o 4° grado durante il trattamento la somministrazione di bevacizumab deve essere interrotta in modo definitivo. Inoltre, durante il periodo di trattamento è fondamentale il monitoraggio glicemico, in quanto l'associazione dei due farmaci può far comparire diabete mellito. La posologia è di 840 mg ogni 2 settimane oppure 1.200 mg ogni 3 settimane oppure o 1.680 mg ogni 4 settimane per atezolizumab. Bevacizumab invece viene somministrato alla dose di 15 mg/kg di peso corporeo (p.c.) ogni 3 settimane (129).

Un'altra strategia immunoterapica approvata per HCC è la combinazione di tremelimumab (anti CTLA-4) e durvalumab (anti PD-L1). Nello studio HIMALAYA si

è visto che una singola dose di tremelimumab associata a durvalumab (con il secondo da continuare per 4 settimane) ha aumentato la sopravvivenza portandola da 13.8 del sorafenib a 16.4 mesi, con il 31% dei pazienti trattati che a 3 anni era vivo, rispetto al 20% di sorafenib. Tale combinazione può essere un'alternativa in prima linea ad atezolizumab-bevacizumab (130).

L'efficacia dell'immunoterapia probabilmente è dovuta anche al fatto che HCC è un tumore fortemente immunogenico, con un microambiente tumorale che gli consente di sfuggire al controllo antitumorale del sistema immunitario per cui risulta essere un ottimo candidato all'immunoterapia (125,131).

Farmaci di seconda linea sono il regorafenib, inibitore tirosin-chinasico più potente, può essere utilizzato in pazienti in cui sorafenib fallisce, dando un benefit alla sopravvivenza da 7.8 mesi a 10.6 mesi. Vi è inoltre il ramucirumab, anticorpo monoclonale contro VEGFR-2 che non raggiunge un aumento significativo dell'*overall survival* (9.2 vs 7.6 mesi rispetto al placebo) ma si è dimostrato utile in particolare nei pazienti con AFP >400 ng/mL. Infine, vi è il cabozantinib (TKI) che può essere considerato come seconda linea al sorafenib o terza linea di trattamento (126,132).

9.2.4. PALIAZIONE

I pazienti con BCLC D stage o che progrediscono nonostante la chemioterapia di seconda linea devono ricevere le migliori cure di supporto e palliative, che includono il management del dolore, nutrizione e supporto psicologico (23).

10. VALUTAZIONE DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO

La risposta tumorale nei trials oncologici viene solitamente misurata attraverso il Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) successivamente all'esecuzione di TC o RMN con mdc ad un mese dal trattamento. I criteri RECIST sono migliori rispetto ai precedenti criteri, ma la loro applicabilità non risulta ottimale per quanto riguarda i pazienti sottoposti a terapie locoregionali, in particolare ablazione e TACE, in quanto con tali metodiche non si ottiene una riduzione di volume bensì la necrosi della lesione (133).

Per questo motivo sono stati formulati i criteri mRECIST, che al giorno d'oggi vengono considerati, dalle linee guida EASL, come il gold standard nella pratica clinica per la valutazione della risposta al trattamento (23). Gli mRECIST rispetto ai RECIST introducono la valutazione dell'*enhancement* arterioso attraverso il concetto delle "valide lesioni tumorali" (Tabella II), ossia lesioni che presentano un *enhancement* in fase arteriosa, permettendo un aumento della sensibilità nella valutazione radiologica (134,135).

Tabella II RECIST vs. mRECIST

	RECIST	mRECIST per HCC
CR (<i>complete response</i>)	Scomparsa delle lesioni target	Scomparsa dell' <i>enhancement</i> arterioso intra-tumorale nelle lesioni target
PR (<i>partial response</i>)	Diminuzione > 30% della somma dei diametri delle lesioni target	Diminuzione > 30% della somma dei diametri di valide lesioni target (ossia lesioni con <i>enhancement</i> arterioso)
SD (<i>stable disease</i>)	Qualunque caso in cui non si possa definire la lesione come PR o PD	Qualunque caso in cui non si possa definire la lesione come PR o PD
PD (<i>progressive disease</i>)	Aumento > 20% della somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma più piccola dei diametri delle lesioni da quando si ha iniziato il trattamento	Aumento > 20% della somma dei diametri delle valide lesioni target, prendendo come riferimento la somma più piccola dei diametri delle lesioni da quando si ha iniziato il trattamento

11.RECIDIVA

11.1. RISCHIO RECIDIVA E FOLLOW-UP

La chiave per rilevare una recidiva da HCC è un follow-up programmato e stretto: i pazienti dovrebbero essere monitorati ogni 3-4 mesi per i primi 1-3 anni, ed ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno, successivamente annualmente per almeno 10 anni (136). La sorveglianza normalmente si esegue attraverso TC con mdc o RMN in combinazione con la misurazione dei livelli di AFP (137). Pur essendo molto utile, AFP presenta livelli bassi di sensibilità, per questo si può utilizzare come alternativa la DCP, nota anche come *Protein Induced by Vitamin K Absence* (PIVKA-II), in quanto è stata riportata essere superiore all'AFP nel riscontro di recidive HCC, anche se deve essere ancora incorporata nel follow-up di routine (60,138).

In caso di riscontro di una recidiva di HCC, la stadiazione dovrebbe iniziare dalla ricerca di eventuali focolai extra-epatici della malattia, presenti tra il 12-27% dei pazienti, visto che questi sono considerati come una controindicazione al trattamento chirurgico(139), sebbene alcuni autori, suggeriscano come in alcuni casi, altamente selezionati, i pazienti con recidive extraepatiche possano beneficiare di una eventuale trattamento intraepatico (140). Nella decisione di trattare una recidiva di HCC ciò che andrebbe tenuto in considerazione è la presenza di metastasi extra-epatiche, la presenza di trombi nella vena porta, le dimensioni della lesione, la reseccabilità, l'eventuale compressione nei criteri di Milano, con valutazione della possibile eleggibilità al trapianto. I livelli di AFP al momento della recidiva possono predire la sopravvivenza post-ricorrenza indipendentemente dal trattamento scelto, per questo motivo AFP viene monitorata nel sospetto di una recidiva (141). In ogni caso, il fattore che maggiormente influenza la sopravvivenza a lungo termine dopo una recidiva è il fatto che questa sia possibile da trattare con un intervento curativo (142). La scelta del trattamento dipende da tutti i fattori sopracitati e verrà valutata sulla base degli score prognostici e terapeutici utilizzati anche per la stadiazione.

11.2. RECIDIVA INTRAEPATICA

A differenza dell'incidenza relativamente rara di metastasi extraepatiche, la recidiva intraepatica è abbastanza frequente nell'epatocarcinoma. Di fatto nell'80-90% dei casi la recidiva è intraepatica, di cui nel 50% è multifocale e nel 15% dei casi può essere associata a metastasi extra-epatiche (143). Il rischio di ricorrenza intraepatico è la più comune causa di fallimento terapeutico dopo resezione curativa di HCC. Tale ricorrenza può essere dovuta ad una carcinogenesi *de novo*, o alla metastatizzazione intraepatica, difficilmente si riesce a discriminare cosa sia la nuova lesione (144). La maggior parte delle recidive post-trattamento originano dal parenchima epatico rimanente o da porzioni vicine ai margini di resezione, in particolare, successivamente all'epatectomia il rischio di avere una recidiva è massimo durante il primo anno, poi decresce fino a stabilizzarsi dopo il quinto anno post-operazione (145). Dati analoghi sono stati descritti dopo il trapianto di fegato (146). I dati a disposizione sembrano indicare che l'outcome tra i pazienti con recidiva di HCC dipende soprattutto dai parametri clinico-morfologici e dalle tempistiche della ricorrenza. Inoltre, successivamente al trattamento di una recidiva, il 50-70% dei pazienti ne sviluppa una seconda, ed in alcuni casi anche una terza ed una quarta, il che suggerisce come ad ogni intento di trattamento curativo effettuato nel tempo sia associato ad una diminuita probabilità di sopravvivenza a lungo termine (147,148).

Le recidive di HCC sono difficili da inquadrare e difficilmente si può affermare (in particolare senza una valutazione istologica) con certezza se si tratti di una lesione *de novo* o di una metastasi intraepatica del nodulo precedentemente trattato. Risulta razionalmente evidente che, insorgendo HCC sulla cirrosi epatica nella grande maggioranza dei casi, ed essendo la cirrosi epatica il principale fattore predisponente allo sviluppo di HCC, la possibilità che si sviluppi un nodulo tumorale *de novo* in un altro segmento dello stesso fegato a distanza di tempo è del tutto plausibile (motivo per cui viene comunque continuato il monitoraggio). In ogni caso, ci sono numerosi studi che hanno cercato di distinguere le due tipologie di recidiva (tumore *de novo* e metastasi) in base al tempo intercorso tra il trattamento e l'insorgenza della recidiva, dividendole in precoci (*early*) o tardive (*late*) (149). La letteratura non è chiara nel definire un *cut-off* specifico per la

distinzione tra precoce e tardiva, in quanto alcuni considerano 12 mesi, altri 2 anni.(150–152) Normalmente, una recidiva viene considerata come *early recurrence* quando sono passati meno di 2 anni dalla resezione primaria dell'HCC, mentre *late recurrence* se sono passati più di due anni (149). Tale distinzione avrebbe un ruolo in quanto, nel primo caso, la nuova lesione viene considerata una recidiva metastatica, mentre la seconda è maggiormente indicativa di una *multicentric occurrence* dell'HCC. Le due tipologie sembrano presentare differenti *outcomes*, il che potrebbe suggerire strategie differenti. Questo perché nel caso di metastasi intraepatiche (*recidive early*) queste normalmente si presentano come multifocali e con *outcome* alla re-resezione meno favorevole, in particolare se presentanti infiltrazione della vena porta, in quanto questo è un fattore predittivo di micrometastasi intraepatiche multifocali (153). È stato visto che i fattori di rischio per la recidiva precoce (e dunque per una metastatizzazione intraepatica) sono invasione microvascolare, noduli satellite, scarsa differenziazione e resezione non anatomica, mentre quelli della tardiva sono gli stessi dell'HCC primario(149), dipendendo dalle caratteristiche sia del paziente che del tumore. In particolare, vi sono multi-nodularità, grandi dimensioni del nodulo (>5 cm), invasione vascolare macroscopica, invasione linfo-vascolare microscopica, alti livelli di AFP preoperatori, presenza di cirrosi e stadio BCLC avanzato (154). L'identificazione dei fattori prognostici per la sopravvivenza dopo una recidiva intraepatica può aiutare a chiarire quale sia la gestione migliore per il paziente. Sicuramente la prognosi è influenzata dalla funzionalità epatica, in particolare dal Child-Pugh, oltre a ciò, sono importanti il tempo intercorso tra il trattamento e la ricorrenza, il numero di nuovi noduli recidivanti, la terapia effettuata e l'eventuale presenza di noduli extra-epatici. Inoltre, è stata riscontrata una differenza riguardo la possibilità di metastatizzazione intraepatica ed extraepatica, ossia che le metastasi intraepatiche sembrano diffondere attraverso la vena porta, in particolare per noduli >2 cm di diametro. Le metastasi extraepatiche invece sfruttano la vena epatica, per cui sembrano necessitare di uno stadio maggiormente avanzato di HCC rispetto a quelle che sfruttano la vena porta (155).

11.3. RECIDIVA EXTRAEPATICA

L'epatocarcinoma è un tumore che per natura tende a rimanere confinato nell'organo epatico, ciò è dimostrato anche dal fatto che l'incidenza delle metastasi extraepatiche è del 14.0-36.7%. Una delle sfide più significative è identificare i pazienti che presentano un rischio più elevato di sviluppare metastasi extraepatiche durante il corso della malattia, purtroppo, a tal proposito vi è una limitata disponibilità di informazioni nella letteratura. Tuttavia, secondo uno studio di *Natsuizaka et al.* il rischio metastatico di HCC non è irrilevante e la rilevazione di una metastasi extraepatica dell'epatocarcinoma è cruciale affinché i pazienti ricevano una terapia appropriata, con il fine di aumentare la sopravvivenza (156).

La completa risposta al trattamento riduce il rischio di metastatizzazione, allo stesso modo vi è una forte correlazione con i fattori tumore-correlati, come dimensioni, numero di noduli, la presenza di invasione vascolare; per cui la presenza di HCC in stadio avanzato è uno dei fattori di rischio per lo sviluppo di metastasi extraepatiche. La scelta delle modalità di trattamento può incidere sul rischio di metastatizzazione extraepatica, anche se è difficile associare un dato trattamento ad un rischio metastatico in quanto spesso un paziente con HCC riceve un trattamento multimodale durante il corso della malattia. In particolare, si è visto che è estremamente raro che vi sia una prima ricorrenza extraepatica quando si esegue un'ablazione curativa, mentre la frequenza aumenta nei pazienti trattati con TACE, che però allo stesso tempo presentano tumori più grandi e con più noduli rispetto a quelli trattati con ablazione, per cui anche il confronto risulta difficoltoso. I fattori predittivi identificati per lo sviluppo di metastasi sono dimensioni e numero dei noduli di HCC, la presenza di invasione vascolare e sieropositività ai biomarkers tumorali (in particolare AFP) (157,158).

Per cui, i pazienti ad alto rischio di sviluppo di metastasi, in particolare quelli con alti livelli di AFP (>400 ng/mL), invasione vascolare, tumori multifocali o infiltrativi, dovuto alla moderata/alta specificità per le metastasi di questi fattori, potrebbero beneficiare di un work-up diagnostico per le metastasi(159) che includa TC toracica e opzionalmente una scintigrafia total-body per la valutazione ossea (160). Tale work-up diagnostico è assolutamente necessario nei pazienti che

ricevono il trapianto di fegato in quanto, venendo immunodepressi, nel caso presentassero una lesione tumorale extra-epatica al momento del trapianto, potrebbero andare incontro alla crescita incontrollata della metastasi (157).

La diagnosi di metastasi extra-epatiche si può avere dopo un riscontro attraverso esami di imaging (di routine pretrattamento di lesioni intra-epatiche, follow-up post-trattamento di lesioni intraepatiche o effettuati per altri motivi), attraverso il riscontro di elevati biomarker tumorali nonostante la presenza lesioni intraepatiche ben controllate (o non visibili), o attraverso la presenza di sintomi specifici quali, ad esempio, dolore o dispnea (155).

11.3.1. SEDI DI METASTASI

Tra le tre possibili modalità di metastatizzazione di un tumore (disseminazione ematogena, disseminazione linfatica o invasione diretta), per HCC la preferenziale è quella ematogena (161). Le sedi di metastasi più frequenti sono, nell'ordine: polmone, linfonodi, osso e ghiandola surrenale. Alcuni studi clinici ed autopsie mostrano frequenze di metastasi variabili nei pazienti, al polmone nel 18-55% dei casi, nei linfonodi nel 26.7-53%, all'osso nel 5.8-38% e nel surrene nel 8.4-15.4% dei pazienti con metastasi extraepatiche (156,162).

Il polmone è il sito metastatico più frequente, solitamente è asintomatico, per cui nei pazienti con HCC dovrebbero essere eseguiti periodicamente dei test di screening toracici oltre a quelli addominali. La disseminazione ematogena alla rete capillare polmonare è il presunto meccanismo di diffusione. Come per le metastasi ematogene di altre neoplasie extra-toraciche, le zone inferiori dei polmoni sono coinvolte più frequentemente delle zone superiori (162).

Per quanto riguarda la diffusione linfonodale, la stadiazione è più complicata, in quanto è ben documentato che i pazienti cirrotici presentano dei linfonodi ingrossati benigni. Tale reperto è comune anche in pazienti con epatite virale, cirrosi biliare primaria, colangite sclerosante primitiva ed altre patologie epatiche predisponenti alla cirrosi e ad epatocarcinoma; oltre a queste diagnosi differenziali vanno inclusi, nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, il disordine linfoproliferativo post-trapianto e le infezioni opportunistiche. La diffusione linfatica di HCC in ogni caso, si manifesta con linfadenopatia regionale e si

riscontra tra il 10-42% dei casi secondo metanalisi di autopsie. In particolare, i linfonodi coinvolti sono i gruppi linfonodali portoepatici, peripancreatici, gastroduodenali, portocavali, aortocavali e paracavali. Va notato che i siti nodali aortocavali e paracavali della porzione superiore addominale vengono inclusi come linfadenopatia regionale, in quanto il 20% del drenaggio linfatico epatico avviene tipicamente attraverso i vasi linfatici lungo la vena cava inferiore. I linfonodi che si è visto essere colpiti più frequentemente sono i periceliaci (33%) e i portoepatici (23%). Inoltre, viste le difficoltà nel differenziare un eventuale linfadenopatia benigna da quella maligna, è importante sottolineare che la *Helical biphasic contrast-enhanced TC* nella metastatizzazione maligna mostra un'iperenhancement in fase arteriosa del linfonodo, mentre la valutazione delle dimensioni dei linfonodi non sono un criterio affidabile di malignità. Dunque, per stabilire l'effettiva malignità di un linfonodo i criteri migliori sono *iperenhancement* in fase arteriosa, aumento dimensionale nel tempo o la presenza di cellule maligne all'interno dei linfonodi riscontrate alla biopsia (162). Le metastasi ossee sono quelle maggiormente sintomatiche, comportando forti dolori e deterioramento della qualità di vita, in tal caso è importante assicurare al paziente una terapia palliativa del dolore che sia efficace per le lesioni ossee, come ad esempio la radioterapia. Normalmente tali metastasi sono litiche. Tra i siti di metastasi ossee, le vertebre sono il sito metastatico più frequente (37.5%), probabilmente attraverso il plesso venoso vertebrale(163), con possibilità che si sviluppi anche un danno completo del midollo spinale. Anche per questo motivo il trattamento con radioterapia andrebbe eseguito per i pazienti con metastasi vertebrali non appena queste vengono rilevate (156).

A livello surrenalico, come per la linfadenopatia, non si riescono sempre a differenziare le masse maligne da quelle benigne. Gli adenomi surrealici sono statisticamente la causa più comune di ghiandola surrenale ingrossata; tuttavia, l'enhancement arterioso di una massa surrealica, dovrebbe essere maggiormente indicativo di una lesione metastatica da HCC, in quanto non osservato negli adenomi. La frequenza delle metastasi surrealiche negli studi autoptici è tra il 10-23% con una mediana del 12% (155).

I tumori peritoneali e/o omentali sono maggiormente riscontrati nei pazienti con neoplasie ovariche o gastrointestinali ma possono essere osservati anche nell'HCC. Le cellule tumorali a livello peritoneale possono diffondere attraverso le cellule tumorali presenti nel liquido ascitico nella cavità peritoneale o attraverso invasione diretta da un tumore esofitico o attraverso vie ematogene collaterali, come ad esempio le varici esofagee (162).

I siti metastatici meno comuni, come cervello, vescica, tratto gastrointestinale, diaframma, vescicole seminali e pancreas sono raramente la manifestazione iniziale dell'HCC che metastatizza al di fuori del fegato, bensì solitamente si riscontrano solo successivamente ad interessamento metastatico dei siti più comuni. Dunque, nel caso si riscontrasse una metastasi extraepatica di HCC in un sito anomalo (senza riscontro di altri siti metastatici in luoghi comuni) dovrebbe essere presunto il fatto che possa originare da un altro tumore primario (156).

11.3.2. PROGNOSI E GESTIONE

La prognosi dei pazienti con metastasi extraepatiche è molto scarsa, ed il tasso di sopravvivenza ad 1 anno e il periodo di sopravvivenza mediano di questi sono rispettivamente del 20.3-45.0% e di 4.6-13 mesi. Tra questi pazienti, coloro con una prognosi peggiore sono quelli con scarsa riserva epatica e quelli con elevati livelli di AFP (164). La presenza di metastasi extraepatiche in realtà si è visto non essere la causa diretta di morte nei pazienti con HCC. Sicuramente, l'invasione extraepatica del tumore indica un'aggressività maggiore del tumore che ne cambia l'approccio terapeutico, con la mortalità che è per lo più dovuta alla progressione della malattia intra-epatica. In accordo con ciò, il trattamento delle metastasi, con approcci chirurgici o locoregionali, può essere considerato nei pazienti che abbiano lesioni epatiche controllate, in quanto aumenta la sopravvivenza (165).

Ci sono alcuni studi secondo cui trattamenti aggressivi verso le metastasi permettono di prolungare la sopravvivenza dei pazienti, in particolare Lam et al. hanno riportato di aver eseguito resezioni chirurgiche in 9 pazienti con metastasi polmonari e che il periodo di sopravvivenza mediano dei pazienti dopo la resezione polmonare è stato di 42 mesi (166); e Lo et al. hanno riportato di aver eseguito resezioni chirurgiche in 12 pazienti con metastasi isolate alla parete

addominale, polmone, omento e peritoneo e che il periodo di sopravvivenza mediano e il tasso di sopravvivenza a 1 anno dei pazienti sono stati di 19,7 mesi e del 92%, rispettivamente (167). La terapia sistemica rimane il trattamento standard per i pazienti con metastasi extraepatiche negli ultimi anni si è assistito ad una rapida espansione delle opzioni terapeutiche per l'HCC avanzato, sia grazie all'introduzione dei TKI che dell'immunoterapia. In ogni caso la gestione locoregionale aggressiva delle metastasi extra-epatiche e la terapia multidisciplinare che combina la gestione sistemica e locoregionale delle metastasi hanno dimostrato sicurezza ed efficacia nel sollievo dei sintomi e potenziali benefici nella sopravvivenza. Tuttavia, sono necessari ampi studi clinici multicentrici per verificare ulteriormente tali risultati (168).

11.4. RISCHIO DI PROGRESSIONE POST-TACE

I fattori che si sono dimostrati essere correlati alla probabile ricorrenza dopo il trattamento con chemioembolizzazione trans-arteriosa includono: localizzazione dell'HCC, dimensioni, presenza di marker tumorali e virali, numero di noduli, età, stato funzionale e funzionalità epatica residua del paziente (169–171). La ricorrenza post-TACE può chiaramente essere intraepatica o extraepatica (o entrambe). Tuttavia, vi sono informazioni limitate in letteratura riguardo al rischio che la lesione diffonda in altri organi e a quali sono le caratteristiche cliniche correlate alla formazione di metastasi in pazienti con HCC trattati con TACE (172–174). Precedenti studi di Yang et al. (172) hanno dimostrato che le metastasi extraepatiche sono maggiormente prevalenti tra i pazienti che presentano fattori addizionali oltre a quelli precedentemente citati, come invasione vascolare, metastasi intraepatiche e stadi tumorali più avanzati. Inoltre, Senthilnathan et al.(173) hanno dimostrato che un'età < 65 anni, AFP >200 ng/mL e invasione vascolare sono dei significativi predittori di sviluppo di metastasi. Questi fattori potrebbero indicare che vi è un rischio maggiore di sviluppo di metastasi extraepatiche in presenza di queste condizioni; perciò, richiedono un maggiore monitoraggio e strategie terapeutiche più aggressive. Nonostante tali dati, sono necessari più studi per definire il rischio di metastatizzazione in tali pazienti.

SCOPO DELLO STUDIO

In considerazione dei principi della gerarchia terapeutica(79), che ha lo scopo di fornire il paziente il miglior trattamento in termini di *survival benefit*, quando i trattamenti curativi (trapianto, resezione, ablazione) non sono fattibili o controindicati, ed una volta esclusa la presenza di malattia extraepatica, i pazienti dovrebbero essere trattati con una terapia locoregionale intra-arteriosa. Inoltre, questi trattamenti sono frequentemente utilizzati come terapia *bridge* o a scopo di *downstaging* in pazienti candidati a trapianto o a resezione. Tuttavia, lo sviluppo di metastasi rappresenta un fattore prognostico estremamente negativo, esclude il paziente dalla possibilità di ricevere una ulteriore terapia locoregionale capace di fornire un maggior beneficio di sopravvivenza, e impone al clinico l'utilizzo di terapia sistemica nel trattamento del paziente. Quindi, alcune domande pertinenti sono: 1) la progressione sistemica (metastatica) è parte della storia naturale dei pazienti con HCC dopo trattamento con TACE? Esistono dei fattori pretrattamento capaci di identificare i pazienti che svilupperanno una progressione extraepatica dopo TACE?

Pertanto, gli scopi del nostro studio sono stati quelli di:

- a) Valutare il pattern di progressione dopo chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE) ed in particolare l'incidenza della progressione extraepatica in pazienti trattati con TACE come primo trattamento;
- b) Identificare i fattori di rischio pretrattamento associati con lo sviluppo di progressione extraepatica;
- c) Nell'ipotesi che il carico tumorale (*tumor burden*) sia un parametro rilevante nella predizione del rischio di metastasi dopo TACE, valutare se questo sia un fattore di rischio indipendente per la progressione extraepatica;
- d) Dimostrare il ruolo prognostico del carico tumorale.

MATERIALI E METODI

1. DISEGNO DELLO STUDIO E RACCOLTA DEI DATI

In questo studio retrospettivo, i dati sono stati estratti dal database ITA.LI.CA, un registro multicentrico italiano che attualmente include i dati di 9.573 pazienti con HCC gestiti consecutivamente in uno dei 24 centri partecipanti tra gennaio 1988 e dicembre 2020. Il database viene mantenuto e aggiornato in modo prospettico ogni due anni, e la sua accuratezza viene verificata regolarmente presso il centro di coordinamento (Università di Bologna). I pazienti hanno fornito il consenso informato scritto per tutte le procedure diagnostiche e terapeutiche, così come per la registrazione anonima dei loro dati clinici nel database. Lo studio è stato condotto in conformità alle linee guida etiche della Dichiarazione di Helsinki e il protocollo dello studio è stato approvato dai Comitati Etici dei centri partecipanti.

Per gli scopi di questo studio, tra tutti i pazienti registrati nel database ITA.LI.CA (n = 9.573), dopo l'esclusione dei pazienti diagnosticati con HCC prima di gennaio 2000 (n = 348), dei pazienti che non sono mai stati trattati con TACE (n = 6.902) e di coloro che hanno ricevuto TACE al momento della recidiva dopo un altro trattamento precedente (n = 1.238), sono stati selezionati 1.085 pazienti. Successivamente, altri 23 pazienti sono stati esclusi per riscontro di malattia extraepatica al momento della TACE e 172 pazienti a causa di dati mancanti (n = 81 a causa di mancanza di dati sul diametro della neoplasia, n = 91 a causa di mancanza di dati sul numero di lesioni neoplastiche). Pertanto, 890 pazienti sono stati inclusi nell'analisi finale (Figura 8).

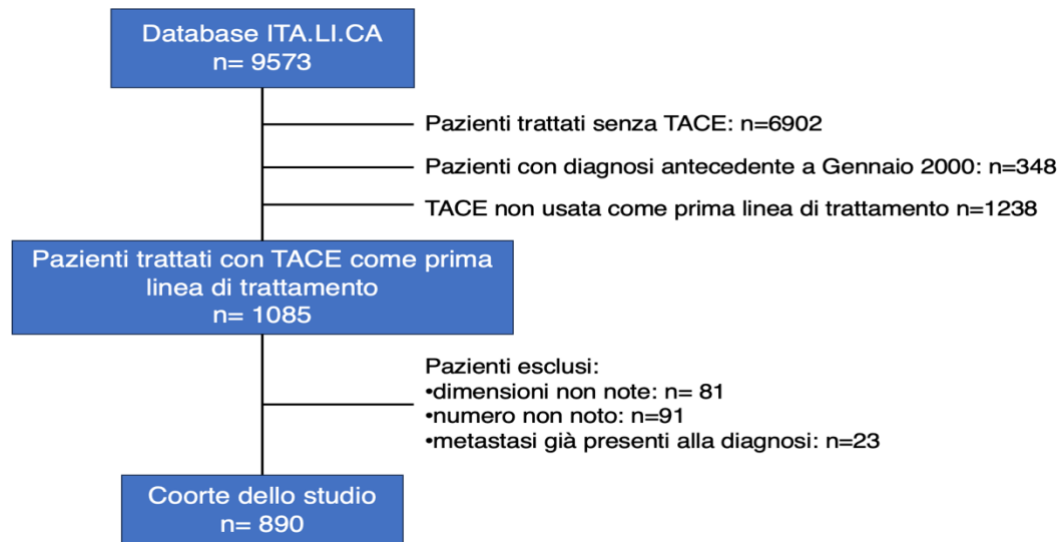


Figura 8 flow chart della selezione dei pazienti

La dimensione del tumore e il numero delle lesioni neoplastiche epatiche sono noti per essere parametri rilevanti che influenzano la risposta e la prognosi dopo la TACE (175), con la probabilità di ottenere una risposta sul tumore che diminuisce con l'aumento del diametro del nodulo e del numero di lesioni al fegato. Di conseguenza, abbiamo ipotizzato che il carico tumorale (*tumor burden*) potesse essere un fattore di rischio rilevante per lo sviluppo di una progressione extraepatica. Questa associazione è stata esplorata calcolando il Tumor Burden Score (TBS) per ogni paziente incluso nell'analisi. Il TBS è uno score già analizzato in un precedente studio ITA.LI.CA (176) in cui si è dimostrato essere un parametro in grado di stratificare la prognosi dei pazienti, sebbene vada sottolineato che nel nostro studio viene utilizzato per valutare la sua capacità predittiva sul rischio di progressione metastatica. Il TBS è stato calcolato applicando, sui dati di imaging disponibili prima del trattamento, la formula di Pitagora: $TBS = \sqrt{[(\text{diametro massimo del tumore})^2 + (\text{numero di tumori})^2]}$. Dopo aver calcolato il cut-off di TBS in grado di massimizzare sensibilità e specificità mediante il metodo della curva ROC e dello Youden J test, la popolazione è stata divisa in due gruppi: pazienti con TBS inferiore al cut-off (TBS low group, TBS-L) e pazienti con TBS superiore al cut-off (TBS high group, TBS-H).

In questa coorte, l'HCC è stato confermato istologicamente in 135/890 pazienti (15,2%), mentre i casi rimanenti sono stati diagnosticati in base alle caratteristiche tipiche riscontrate durante le procedure di imaging (TC o RMN con mdc) secondo le linee guida internazionali (23).

Nel database ITA.LI.CA sono stati registrati dati demografici e clinico-patologici standard, come età, sesso, comorbidità, eziologia della malattia epatica sottostante, principali parametri sierologici (albumina, bilirubina, rapporto internazionale normalizzato [INR], creatinina, conta piastrinica, alfa-fetoproteina), presenza di ascite ed encefalopatia epatica, ipertensione portale clinicamente rilevante (*clinically significant portal hypertension*, CSPH) e performance status secondo ECOG. Poiché la misurazione del gradiente porto-sistemico (HVPG) non è eseguito di routine nella pratica clinica, la definizione di CSPH si è basata su segni inequivocabili (presenza di splenomegalia, varici, ascite) e conta piastrinica $<100 \times 10^9/L$ (177). La funzione epatica è stata valutata utilizzando la classificazione di Child-Pugh, il MELD e l'albumin-bilirubin (ALBI) score. Le caratteristiche radiologiche del tumore (localizzazione e dimensione della lesione epatica più grande, numero di noduli, invasione macrovascolare, diffusione extraepatica) sono state valutate attraverso TC o RMN dinamica.

La risposta radiologica al trattamento TACE è stata valutata ad un mese dalla procedura mediante TC o RMN dinamica con mdc, ed è stata categorizzata secondo i criteri mRECIST in risposta completa, risposta parziale, malattia stabile o malattia in progressione (178).

Per ogni paziente incluso nello studio, sono state registrate informazioni complete riguardanti la recidiva/progressione della malattia, compreso il trattamento effettuato alla progressione. Inoltre, la localizzazione della progressione extraepatica è stata valutata.

2. OUTCOME DELLO STUDIO

L'outcome principale dello studio è il *time-to-extrahepatic progression* (EHP). Altri outcome che sono stati valutati includono il tasso di progressione dell'HCC dopo TACE, il tasso di EHP, la *progression-free survival* e l'*overall survival*. Il *time-to-extrahepatic progression* è stato definito come il tempo trascorso tra l'esecuzione della TACE e la diagnosi di EHP. I pazienti sono stati classificati come con o senza EHP al momento della prima progressione dopo la TACE. I pazienti con prima progressione intraepatica potevano essere trattati con altri trattamenti e l'EHP poteva essere diagnosticata in qualsiasi momento durante il follow-up. Il rischio di EHP è stato quindi stimato sia considerando il primo episodio di progressione che in qualsiasi momento durante il follow-up, anche dopo trattamenti successivi. Nell'analisi, i pazienti che sono deceduti senza mostrare EHP nell'ultimo esame di imaging sono stati considerati come *non-EHP* e sono stati censurati al momento del termine del follow-up. La PFS è stata definita come il tempo trascorso tra la TACE e la ricorrenza (intraepatica e/o extraepatica) o la morte (a seconda di quale evento si è verificato per primo). L'OS è stato calcolato dalla data della TACE alla data della morte per qualsiasi causa o all'ultima valutazione di follow-up. Il follow-up dello studio si è concluso il 31 dicembre 2020, e i pazienti vivi e senza progressione a questa data sono stati censurati nelle analisi di sopravvivenza.

3. ANALISI STATISTICA

I pazienti inclusi nello studio sono stati divisi in due gruppi (TBS-L e TBS-H) sulla base del cut-off di TBS stabilito mediante metodo della curva ROC e dello Youden J test. Si è considerato come cut-off il valore di TBS in grado di massimizzare sensibilità e specificità nella predizione della progressione dopo trattamento.

Le variabili qualitative sono state riportate come frequenza assoluta e frequenza relativa (percentuale), mentre le variabili continue sono state espresse come mediana e scarto interquartile (IQR). Le differenze tra i gruppi sono state valutate utilizzando il test chi-quadrato e il test esatto di Fisher per le variabili qualitative, e il test di Mann-Whitney per le variabili discrete, come appropriato.

Le curve di sopravvivenza sono state stimate con il metodo di Kaplan-Meier e confrontate con il log-rank test. Per identificare i predittori di EHP, è stata eseguita un'analisi di regressione di Cox univariata e, successivamente, i parametri con una associazione significativa o borderline ($p < 0.10$) all'outcome sono stati inclusi nel modello multivariato.

Per quanto riguarda i livelli di AFP, i pazienti sono stati categorizzati in tre gruppi come precedentemente validato (73): ≤ 100 ng/mL, 101-1000 ng/mL e > 1000 ng/mL. I risultati delle analisi di Cox sono presentati come hazard ratio (HR) e intervallo di confidenza al 95% (IC al 95%).

Per l'analisi statistica sono stati utilizzati IBM SPSS Statistics (Versione 25.0, Armonk, NY, IBM Corp.) e GraphPad Prism versione 8.3.1 (GraphPad Software). La significatività statistica è stata fissata a $p \leq 0.05$.

RISULTATI

1. CARATTERISTICHE AL *BASELINE*

Sulla base dell'analisi della curva ROC, il cut-off di TBS con la sensibilità e la specificità più elevate nella differenziazione dei pazienti a basso e alto rischio di progressione dopo la TACE è stato di 3.6 (AUROC 0.553; 95% CI 0,515-0,592). La popolazione dello studio è stata quindi divisa in due gruppi: pazienti con TBS \leq 3.6 (TBS-L, n=415) e pazienti con TBS $>$ 3.6 (TBS-H, n=475).

In Tabella III sono riportate le caratteristiche dei pazienti al *baseline*. La nostra coorte è rappresentata in larga parte da maschi (699/890), senza particolari differenze tra i due gruppi per quanto riguarda età, BMI ed eziologia dell'HCC. L'80.4% dei pazienti era in buone condizioni generali (ECOG 0), con 586/890 pazienti con ipertensione portale clinicamente significativa, maggiormente rappresentata nel gruppo con TBS-L. Il gruppo con TBS-H si presentava rispetto all'altro gruppo con lesioni multifocali (68%, $p < 0.001$) e di dimensioni maggiori ($p < 0.001$), l'MVI era scarsamente presente al *baseline* (18/890 pazienti, 2%) ma comunque maggiormente riscontrata nel gruppo con TBS-H (15/475, 3.2%). Non c'erano differenze significative tra i due gruppi riguardo al MELD e al Child-Pugh con 602/890 (67.6%) Child-Pugh A, mentre nel grado ALBI si è vista una differenza ($p=0.04$) tra pazienti con TBS-L, maggiormente di grado 1 (19.8% vs. 14.3%) e quelli con TBS-H, maggiormente di grado 2 (68.4% vs. 60.7%). Si sono riscontrati livelli di AFP maggiormente elevati nei pazienti con TBS-H ($p < 0.001$) e si è anche osservata una differente risposta radiologica ($p < 0.001$) delle lesioni tra i due gruppi.

Tabella III Caratteristiche dei pazienti al baseline

Variabile		Totale n=890	TBS low n=415	TBS high n=475	p-value
Maschi – n (%)		699 (78.5)	314 (75.7)	385 (81.1)	0.06
Età – mediana (IQR)		69 (61-76)	69 (60-76)	69 (61-76)	0.60
BMI – mediana (IQR)		25.3 (23.2-28.7)	25.5 (23.4-28.4)	25.1 (23.1-29.1)	0.74
Eziologia	Virale	486 (54.6)	235 (56.6)	251 (52.8)	0.53
	Non virale	319 (35.8)	142 (34.2)	177 (37.3)	
	Virale + altre	85 (9.6)	38 (9.2)	47 (9.9)	
Sorveglianza – n (%)		561 (63.0)	311 (74.9)	250 (52.6)	<0.001
Biopsia diagnostica – n (%)		135 (15.2)	29 (7.0)	106 (22.3)	<0.001
ECOG 0 – n (%)		716 (80.4)	337 (81.2)	379 (79.8)	0.61
CSPH – n (%)		586 (65.8)	289 (69.6)	297 (62.5)	0.03
Numero		2 (1-3)	1 (1-2)	2 (1-3)	<0.001
Multifocalità – n (%)		471 (52.9)	148 (35.7)	323 (68.0)	<0.001
Dimensioni (cm)		3.0 (2.2-4.4)	2.2 (1.7-3.0)	4.2 (3.3-5.1)	<0.001
TBS		3.9 (2.9-5.1)	2.8 (2.2-3.3)	5.1 (4.3-6.1)	<0.001
MVI – n (%)		18 (2.0)	3 (0.7)	15 (3.2)	0.01
Albumina (g/L) – mediana (IQR)		3.6 (3.2-4.0)	3.7 (3.2-4.0)	3.6 (3.2-4.0)	0.03
Bilirubina (mg/dL) – mediana (IQR)		1.10 (0.70-1.60)	1.10 (0.70-1.70)	1.00 (0.74-1.58)	0.20
INR – mediana (IQR)		1.17 (1.07-1.30)	1.18 (1.07-1.30)	1.16 (1.08-1.29)	0.67
Creatinina (mg/dL) – mediana (IQR)		0.86 (0.70-1.00)	0.87 (0.71-1.00)	0.85 (0.70-1.00)	0.35
MELD – mediana (IQR)		9 (8-12)	9 (8-12)	9 (8-11)	0.32
Child-Pugh A – n (%)		602 (67.6)	278 (67.0)	324 (68.2)	0.72
Grado ALBI	1	150 (16.9)	82 (19.8)	68 (14.3)	0.04
	2	577 (64.8)	252 (60.7)	325 (68.4)	
	3	163 (18.3)	81 (19.5)	82 (17.3)	
AFP (ng/mL) – mediana (IQR)		10.0 (4.6-55.2)	7.4 (4.2-35.0)	13.6 (5.0-82.0)	<0.001
AFP (ng/mL) – n (%)	≤ 100	720 (80.9)	349 (84.1)	371 (78.1)	0.008
	101-1000	123 (13.8)	54 (13.0)	69 (14.5)	
	> 1000	47 (5.3)	12 (2.9)	35 (7.4)	

Risposta	CR	352 (43.9)	195 (52.6)	157 (36.4)	<0.001
Radiologica (mRECIST)	PR	331 (41.3)	137 (36.9)	194 (45.0)	
	SD	36 (4.5)	17 (4.6)	19 (4.4)	
	PD	83 (10.2)	22 (5.9)	61 (14.2)	
Mancanti		88	44	44	

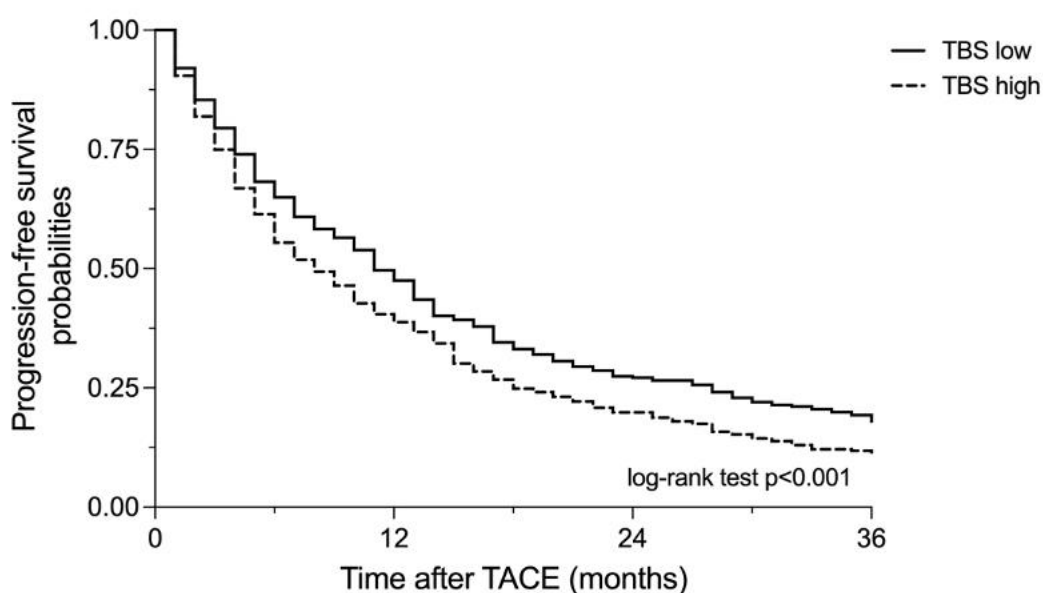
Abbreviazioni: BMI, Body Max Index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CSPH, Clinically Significant Portal Hypertension; TBS, Tumor Burden Score; MVI, invasione macrovascolare; INR, rapporto normalizzato internazionale; MELD, model for end stage liver disease; AFP, alfa-fetoproteina; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

2. PROGRESSIONE TUMORALE

Il follow-up mediano dell'intera coorte è stato di 28.6 mesi (IQR 14.0-50.0).

La progressione dell'HCC dopo TACE è stata diagnosticata in 673/890 (75.6%) pazienti. In base al TBS al momento della TACE, 304/415 pazienti (73.3%) nel gruppo a TBS-L e 369/475 pazienti (77.7%) nel gruppo a TBS-H hanno avuto la progressione dell'HCC ($p=0.14$).

La *progression-free survival* (PFS) mediana è stata di 10.5 mesi (95% CI 9.3-11.8) per l'intera coorte. La PFS mediana è stata di 12.6 mesi (95% CI 11.3-13.9) per coloro con basso TBS e 9.0 mesi (95% CI 7.7-10.3) per coloro con TBS-H ($p<0.001$) (Figura 9). Il tasso di progressione a 1, 3 e 5 anni è stato rispettivamente del 49,6%, 79,6% e 89,5% nel gruppo a TBS-L e del 59,2%, 88,6% e 96,3% nel gruppo a TBSH.



N° at risk:

TBS low	415	295	187	124	94	76	61
TBS high	475	306	174	110	77	54	41

Figura 9 Probabilità di *progression-free survival* tra i pazienti con basso TBS e alto TBS trattati con TACE in prima linea.

3. PATTERN DI PROGRESSIONE

La Tabella IV riporta i pattern di progressione dopo la TACE. Il primo episodio di progressione dopo la TACE si è verificato come ricorrenza intraepatica in 609/890 pazienti (68.4%), mentre 64/890 pazienti (7.2%) hanno sperimentato una progressione extraepatica. Il tempo alla progressione è stato di 6.5 mesi (95% CI 5.5-7.4) nei pazienti con progressione intraepatica e di 13.0 mesi (95% CI 8.1-17.9) in quelli con progressione extraepatica ($p=0.04$). Durante il follow-up, 228/890 pazienti (25.6%) hanno avuto una progressione extraepatica con un tempo mediano di 26.0 mesi (IQR 15.0-39.0). È interessante notare che tra i pazienti con prima progressione extraepatica, vi è una percentuale significativamente inferiore di pazienti con minore carico tumorale: 15/415 pazienti (3.6%) nel gruppo a TBS-L e 49/475 pazienti (10.3%) nel gruppo a TBS-H ($p<0.001$). Il rischio cumulativo del primo EHP è significativamente più basso nel primo gruppo ($p<0.001$) (Figura 10A). Il tempo mediano di ricorrenza tra i pazienti con prima ricorrenza extraepatica è stato di 15.0 mesi (IQR 6.3-21.8).

Inoltre, i pazienti con TBS-L hanno dimostrato una significativa minore incidenza di progressione extraepatica (77/415 pazienti, 18.6%) rispetto ai pazienti con TBS-H (154/475 pazienti, 32.4%; $p<0.001$). Il rischio cumulativo di EHP è risultato significativamente più alto nei pazienti con TBS-H ($p<0.001$) (Figura 10B).

Nella localizzazione delle metastasi, sia al momento della prima progressione che in qualsiasi momento durante il follow-up, non abbiamo riscontrato differenze significative tra i due gruppi, sia considerando solo la prima progressione che tutto il follow-up, con i polmoni che sono stati l'organo più colpito (3.9%, 15.1%), seguiti dai linfonodi/peritoneo (3.4%, 11.7%), ossa (1.1%, 6.0%) e surrene (0.8%, 2.9%).

Tabella IV Patterns di ricorrenza dopo TACE come terapia di prima linea per i pazienti con HCC

Patterns di progressione	Totale n=890	TBS low n=415	TBS high n=475	p-value
Progressione – n (%)	673 (75.6)	304 (73.3)	369 (77.7)	0.14
Primo tipo di progressione – n (%)				
Intraepatica	609 (68.4)	289 (69.6)	320 (67.4)	0.47
Extraepatica	64 (7.2)	15 (3.6)	49 (10.3)	<0.001
Progressione extraepatica– n (%)				
Alla prima progressione	64 (7.2)	15 (3.6)	49 (10.3)	<0.001
In qualunque momento durante il follow-up	228 (25.6)	77 (18.6)	154 (32.4)	<0.001
Siti di progressione extraepatica alla prima progressione *				
Linfonodi/peritoneo	30 (3.4)	6 (1.4)	24 (5.1)	0.92
Polmoni	35 (3.9)	9 (2.2)	26 (5.5)	
Ossa	10 (1.1)	3 (0.7)	7 (1.5)	
Surrene	7 (0.8)	2 (0.5)	5 (1.1)	
SNC	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Altro	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	
Siti di progressione extraepatica in qualunque momento durante il follow-up *				
Linfonodi/peritoneo	104 (11.7)	33 (8.0)	71 (14.9)	0.91
Polmoni	134 (15.1)	39 (9.4)	95 (20.0)	
Ossa	53 (6.0)	19 (4.6)	34 (7.2)	
Surrene	26 (2.9)	9 (2.2)	17 (3.6)	
SNC	3 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)	
Altro	6 (0.7)	1 (0.2)	5 (1.1)	

*pazienti possono esibire > 1 modalità di progressione

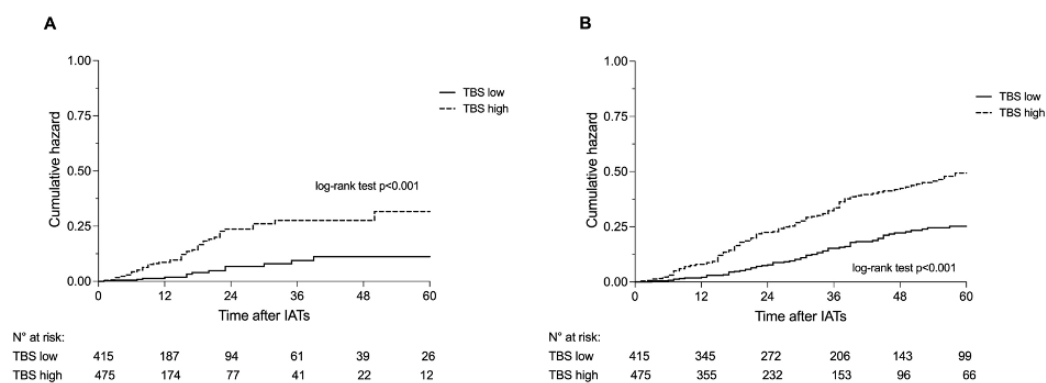


Figura 10 Rischio cumulativo di progressione extraepatica. (A) rischio cumulativo di prima progressione extraepatica tra i pazienti con basso TBS e alto trattati con TACE in prima linea. (B) Rischio cumulativo di progressione extraepatica progressiva tra i pazienti con basso TBS o alto sottoposti a TACE in prima linea.

4. TRATTAMENTO POST-PRIMA PROGRESSIONE

Le modalità di trattamento alla prima progressione post-TACE sono mostrate in Tabella V. Abbiamo notato una differenza ($p=0.003$) tra i due gruppi nel trattamento della prima progressione, con i pazienti del gruppo TBS-L che hanno eseguito maggiormente il trapianto di fegato (32/304 (10.5%) rispetto ai 17/369 (4.6%) con TBS-H), e l'ablazione (30.6% rispetto al 23.6%); mentre 229/369 pazienti (62.1%) del gruppo TBS-H sono stati sottoposti alla TACE, più dei 153/304 (50.4%) del gruppo TBS-L. Tra i 64 pazienti che hanno avuto come prima progressione la metastatizzazione non sono stati eseguiti né trapianto né resezione, invece in 10/64 (15.6%) è stata fatta l'ablazione, in 17 (26.6%) la TACE, nei restanti terapia sistemica o cure palliative, senza differenze significative tra i due gruppi.

Tabella V Trattamento al momento della prima progressione

Trattamento della progressione				
	Totale n=673	TBS low n=304	TBS high n=369	p-value
LT	49 (7.3)	32 (10.5)	17 (4.6)	0.003
LR	38 (5.6)	18 (5.9)	20 (5.4)	
ABL	180 (26.7)	93 (30.6)	87 (23.6)	
TACE	382 (56.8)	153 (50.3)	229 (62.1)	
Terapia sistemica	13 (1.9)	3 (1.0)	10 (2.7)	
BSC	11 (1.6)	5 (1.6)	6 (1.6)	
Pazienti con progressione extraepatica				
	Totale n=64	TBS low n=15	TBS high n=49	p-value
LT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.18
LR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ABL	10 (15.6)	5 (33.3)	5 (10.2)	
TACE	17 (26.6)	4 (26.7)	13 (26.5)	
Terapia sistemica	14 (21.9)	2 (13.3)	12 (24.5)	
BSC	23 (35.9)	4 (26.7)	19 (38.8)	

Abbreviazioni: LT, Trapianto epatico; LR, Resezione epatica; ABL, Ablazione; TACE, chemioembolizzazione trans-arteriosa; BSC, trattamenti palliativi e di supporto

5. PREDITTORI DI PROGRESSIONE EXTRAEPATICA POST-TACE

I risultati dell'analisi univariata e multivariata sono riportati in Tabella VI e Tabella VII.

All'analisi univariata, come predittori di prima progressione extraepatica oltre al TBS (HR 3.65, 95% CI 2.04-6.52), sono emersi: l'ECOG (HR 2.34, 95% CI 1.35-4.03), la risposta radiologica (per PR HR 1.80, 95% CI 0.92-3.51, e per SD+PD HR 8.09, 95% CI 4.35-15.04) e l'AFP (HR 2.14, 95% CI 1.07-4.29, per AFP 101-1000 ng/mL e HR 4.66, 95% CI 2.18-9.98, per AFP > 1000 ng/mL). Sono stati inclusi nel modello multivariato anche il la presenza di MVI ed il MELD, che sono risultati associati in maniera borderline con il rischio di progressione extraepatica (p=0.09 per entrambi).

Come dimostrato in Tabella VI, l'analisi multivariata ha dimostrato che i predittori indipendenti di EHP al primo episodio di progressione sono risultati: il TBS (HR 3.58, 95% CI 1.74-7.37), la risposta alla TACE (HR 2.11, 95% CI 1.00-4.43, per PR e HR 6.68, 95% CI 3.09-14.44, per SD+PD) e i livelli circolanti di AFP (HR 1.64, 95% CI 0.72-3.73, per AFP 101-1000 ng/mL e HR 4.29, 95% CI 1.76-10.45, per AFP > 1000 ng/mL).

In Tabella VII sono riportati i risultati delle analisi univariata e multivariata per il rischio di progressione extraepatica durante tutto il follow-up. Le variabili associate alla EHP all'analisi univariata si sono dimostrate: l'eziologia combinata virale + altre cause (HR 1.67, 95% CI 1.11-2.51), l'ECOG \geq 1 (HR 1.64, 95% CI 1.20-2.23), il TBS (HR 2.49, 95% CI 1.89-3.28); la presenza di MVI (HR 2.79, 95% CI 1.24-6.29), la risposta radiologica (PR: HR 1.41, 95% CI 1.03-1.92; SD + PD: HR 3.15, 95% CI 2.20-4.50) e i livelli di AFP (101-1000 ng/mL: HR 1.64, 95% CI 1.11-2.43; >1000 ng/mL: HR 2.44, 95% CI 1.46-4.09). L'analisi multivariata ha dimostrato che l'ECOG \geq 1 (HR 1.51, 95% CI 1.05-2.17), il TBS (HR 2.33, 95% CI 1.68-3.24), la risposta radiologica alla TACE (PR: HR 1.33, 95% CI 0.94-1.88; SD + PD: HR 2.39, 95% CI 1.58-3.60) e i valori di AFP (101-1000 ng/mL HR 1.64, 95% 1.07-2.53; >1000 ng/mL: HR 2.42, 95% 1.41-4.16) sono i predittori indipendenti di progressione extraepatica.

Tabella VI Modello di regressione multivariabile per predire i fattori di rischio alla progressione extraepatica come prima progressione nei pazienti HCC trattati con TACE in prima linea

Variabile	Univariabile		Multivariabile	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Sesso				
Maschi	1	-	-	-
Femmine	0.95 (0.52-1.71)	0.85		
Età (incremento di 10 anni)	0.97 (0.78-1.21)	0.80	-	-
Sorveglianza				
No	1	-	-	-
Si	0.79 (0.46-1.37)	0.40		
Eziologia				
Virale	1	-	-	-
Non virale	1.22 (0.72-2.08)	0.47		
Virale+altro	1.78 (0.79-4.04)	0.17		
ECOG				
0	1	-	1	-
≥1	2.34 (1.35-4.03)	0.002	0.99 (0.48-2.04)	0.98
CRPH				
No	1	-	-	-
Yes	0.82 (0.49-1.39)	0.46		
TBS				
Basso	1	-	1	-
Alto	3.65 (2.04-6.52)	<0.001	3.58 (1.74-7.37)	<0.001
MVI				
No	1	-	1	-
Si	3.32 (0.80-13.68)	0.09	1.07 (0.14-8.12)	0.95
Risposta radiologica (mRECIST)				
CR	1	-	1	-
PR	1.80 (0.92-3.51)	0.08	2.11 (1.00-4.43)	0.05
SD+PD	8.09 (4.35-15.04)	<0.001	6.68 (3.09-14.44)	<0.001
AFP (ng/mL)				
≤ 100	1	-	1	-
100-1000	2.14 (1.07-4.29)	0.03	1.64 (0.72-3.73)	0.24

> 1000	4.66 (2.18-9.98)	<0.001	4.29 (1.76-10.45)	0.001
MELD	1.05 (0.99-1.11)	0.09	1.05 (0.95-1.15)	0.34
Child-Pugh				
A	1	-	-	-
B-C	1.05 (0.58-1.87)	0.88	-	-
ALBI grade				
1	1	-	-	-
2	1.06 (0.53-2.12)	0.87	-	-
3	0.84 (0.33-2.13)	0.71	-	-

Abbreviazioni: BMI, Body Max Index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CSPH, Clinically Significant Portal Hypertension; TBS, Tumor Burden Score; MVI, invasione macrovascolare; INR, rapporto normalizzato internazionale; MELD, model for end stage liver disease; AFP, alfa-fetoproteina; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Tabella VII modello di regressione multivariabile per predire la progressione extraepatica nei pazienti HCC trattati in prima linea con TACE

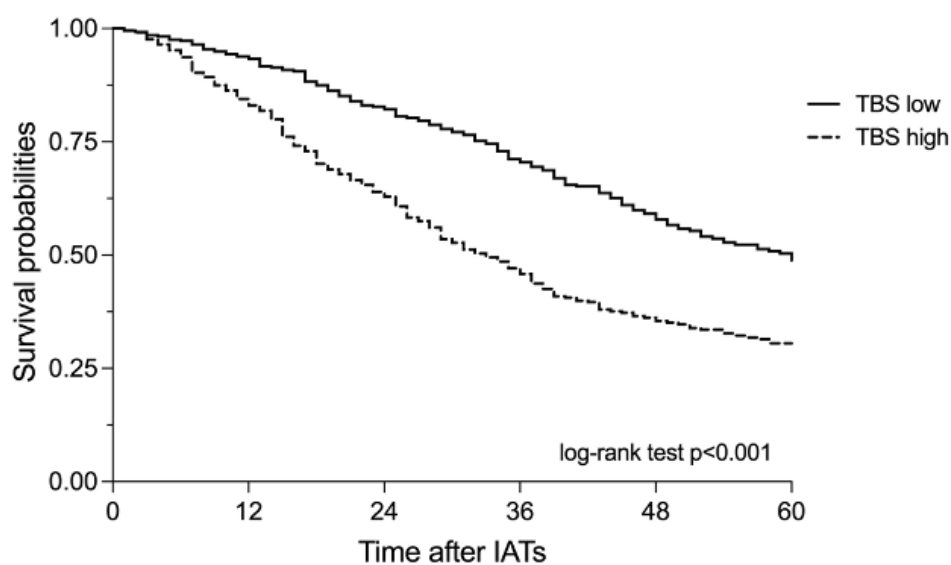
Variabile	Univariabile		Multivariabile	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Sesso				
Maschi	1	-	-	-
Femmine	0.92 (0.67-1.26)	0.58	-	-
Età (incremento di 10 anni)	1.09 (0.96-1.23)	0.18	-	-
Sorveglianza				
No	1	-	-	-
Si	0.82 (0.62-1.08)	0.16	-	-
Eziologia				
Virale	1	-	1	-
Non virale	1.17 (0.88-1.55)	0.29	0.89 (0.63-1.23)	0.44
Virale+altro	1.67 (1.11-2.51)	0.01	1.31 (0.82-2.10)	0.26
ECOG				
0	1	-	1	-
≥1	1.64 (1.20-2.23)	0.002	1.51 (1.05-2.17)	0.03
CRPH				
No	1	-	-	-
Si	0.92 (0.70-1.21)	0.54	-	-
TBS				
Basso	1	-	1	-
Alto	2.49 (1.89-3.28)	<0.001	2.33 (1.68-3.24)	<0.001
MVI				
No	1	-	1	-
Si	2.79 (1.24-6.29)	0.01	1.13 (0.41-3.12)	0.81
Risposta radiologica (mRECIST)				
CR	1	-	1	-
PR	1.41 (1.03-1.92)	0.03	1.33 (0.94-1.88)	0.11
SD+PD	3.15 (2.20-4.50)	<0.001	2.39 (1.58-3.60)	<0.001
AFP (ng/mL)				
≤ 100	1	-	1	-
100-1000	1.64 (1.11-2.43)	0.01	1.64 (1.07-2.53)	0.02
> 1000	2.44 (1.46-4.09)	<0.001	2.42 (1.41-4.16)	0.001

MELD	1.03 (0.99-1.07)	0.19	-	-
Child-Pugh				
A	1	-	-	-
B-C	1.05 (0.78-1.43)	0.74		
ALBI grade				
1	1	-		
2	1.10 (0.76-1.59)	0.60	-	-
3	1.05 (0.65-1.69)	0.86		

Abbreviazioni: BMI, Body Max Index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CSPH, Clinically Significant Portal Hypertension; TBS, Tumor Burden Score; MVI, invasione macrovascolare; INR, rapporto normalizzato internazionale; MELD, model for end stage liver disease; AFP, alfa-fetoproteina; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

6. SOPRAVVIVENZA

La sopravvivenza mediana dopo la TACE per l'intera coorte è stata di 43.4 mesi (95% CI 39.2-47.6). La sopravvivenza dei pazienti con TBS-L (59.7 mesi, 95% CI 48.4-71.0) si è dimostrata essere significativamente superiore rispetto a quella dei pazienti con TBS-H (32.8 mesi, 95% CI 28.9-38.6; $p < 0,001$) (Figura 11). La sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni dopo la TACE si è dimostrata del 93,3%, 70,8% e 48,7% nel gruppo a TBS-L rispetto al 83,4%, 46,3% e 30,3% nel gruppo a TBS-H. La progressione dell'HCC è stata la causa di morte in 235/890 pazienti (26.4%). La proporzione dei pazienti deceduti per progressione neoplastica si è dimostrata essere significativamente superiore nei pazienti con TBS-H rispetto al gruppo dei pazienti a TBS-L (159/475 pazienti [33.5%] e 76/415 pazienti [18.3%], rispettivamente; $p < 0.001$).



N° at risk:						
TBS low	415	347	273	208	144	99
TBS high	475	360	241	155	98	68

Figura 11 Probabilità di sopravvivenza tra pazienti con basso TBS ed alto TBS dopo TACE come prima linea di trattamento

DISCUSSIONE

Nel nostro studio siamo partiti dal presupposto che nell'epatocarcinoma sia le dimensioni che il numero di noduli rappresentano variabili morfologiche tumore-correlate utili nel predire l'*outcome* dei pazienti. Infatti, queste variabili rappresentano i criteri morfologici più comunemente utilizzati anche per predire la ricorrenza tumorale e la sopravvivenza nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato e di conseguenza i parametri che si valutano nel selezionare i pazienti per questo trattamento(72,88,179).

Partendo dalla premessa del ruolo prognostico del carico di malattia neoplastica (tumor burden), nel nostro studio abbiamo valutato la combinazione di questi due parametri (numero di noduli neoplastici epatici e diametro del nodulo di maggiori dimensioni) nella predizione del rischio di ricorrenza extraepatica nei pazienti trattati con TACE. In particolare, queste due variabili sono state combinate calcolando il *Tumor Burden Score* (TBS), che numericamente rappresenta l'ipotenusa ottenuta attraverso il teorema di Pitagora prendendo come cateti la dimensione del tumore e numero di lesioni. Nella letteratura questo score è stato proposto da *Sasaki et. al* nel 2018, il quale si è rifatto al concetto del "metro-ticket" introdotto da *Mazzaferro et al.* nel 2009(179). In quest'ultimo studio, infatti, condotto in pazienti sottoposti a trapianto di fegato per HCC, si è dimostrato che maggiore è la dimensione della lesione target e/o il numero di lesioni, minore è il beneficio di sopravvivenza previsto (179). *Sasaki et. al* hanno utilizzato il TBS nello specifico contesto delle metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto, in cui lo score ha dimostrato un'eccellente capacità di discriminazione prognostica (180). Successivamente, altri studi hanno dimostrato come il TBS possa essere un utile fattore predittivo di sopravvivenza per HCC (176,181,182).

Come atteso, pazienti con più elevato TBS, avendo un carico di malattia maggiore, avevano una maggiore probabilità di invasione vascolare macroscopica ($p < 0.01$) ed un significativamente maggiore livello di AFP ($p < 0.001$). La probabilità di rispondere al trattamento mediante TACE diminuisce all'aumentare del volume della neoplasia (183,184). Ciò è stato confermato anche nel nostro studio, in cui i

pazienti con maggior TBS hanno dimostrato una peggiore risposta radiologica al trattamento. Infatti, i pazienti nel gruppo TBS-H avevano una minor probabilità di risposta completa al trattamento ed un maggior rischio di progressione neoplastica. Non sono state riscontrate invece differenze significative per quanto riguarda la funzionalità epatica nei due gruppi prendendo in considerazione il MELD e il CHILD A, mentre è presente una differenza ($p= 0.04$) guardando il grado ALBI, in cui un TBS-L è maggiormente associato al grado 1 mentre un TBS-H al grado 2.

Per definizione, la TACE è considerata un trattamento palliativo, in quanto la maggior parte dei pazienti ha una progressione o recidiva dopo la terapia (101). Prevedibilmente, nella nostra coorte di pazienti la maggior parte (75.6%) ha sperimentato una progressione dopo il trattamento sia nel gruppo con TBS-L (73.3%) che nel gruppo con TBS-H (77.7%), senza che tra i due gruppi si siano dimostrate differenze significative. Questi dati sulla ricorrenza potrebbero supportare la tesi di *Ho et al.* (185) in cui un TBS-L potrebbe trarre un maggior vantaggio dal ricevere un trattamento ablativo rispetto alla TACE, visto il tasso di ricorrenza di questa metodica. E questo è anche in linea con i principi della gerarchia terapeutica, secondo i quali i pazienti dovrebbero essere valutati per terapie curative (resezione, ablazione) qualora possibile, e maggiormente nei casi in cui vi sia un basso carico tumorale.

Inoltre, abbiamo riscontrato che i pazienti tumori con TBS maggiori presentano una progressione significativamente più precoce, con una PFS mediana di 9 mesi (95% CI 7.7-10.3) nei pazienti con TBS-H rispetto ai 12.6 mesi (95% CI 11.3-13.9) di quelli con TBS-L ($p<0.001$). Questo risultato suggerisce che i pazienti con TBS più alti potrebbero necessitare di un follow-up più ravvicinato.

Per quanto concerne il pattern di progressione della malattia, analogamente a quanto riportato in letteratura circa la progressione e la storia naturale dell'HCC(143), nel nostro studio la maggior parte dei pazienti ha presentato una ricorrenza intraepatica (174). Dai risultati ottenuti è emerso che solo il 7.2% dei pazienti ha sperimentato una progressione extraepatica al momento della prima progressione e il 25.6% durante tutto il periodo di follow-up. Anche in questo caso,

si è dimostrato come i pazienti con TBS-H avessero una maggior probabilità di avere una progressione extraepatica sia in occasione della prima progressione che durante tutto il follow-up. Questi risultati, dunque, confermano la nostra ipotesi per cui i pazienti con TBS più elevato presentano una maggiore probabilità rispetto agli altri di sperimentare una progressione extraepatica dell'HCC, configurandosi questo parametro come rilevante nel predire il rischio di progressione metastatica. Il nostro studio, inoltre, conferma quanto riportato in letteratura riguardo la localizzazione della progressione extraepatica, confermando che la sede maggiormente colpita sono i polmoni, seguiti dai linfonodi, ossa e surrene (162).

La gestione della ricorrenza è diversa a seconda che questa sia locale o extraepatica, in linea con quanto affermato dalle linee guida (77,79). Nel trattamento della progressione (sia intraepatica che extraepatica), sebbene la maggior parte dei pazienti siano stati risottoposti al trattamento con TACE (382/673 pazienti) abbiamo riscontrato una differenza ($p=0.003$) tra i gruppi con TBS-H e TBS-L. Il gruppo TBS-L, rispetto all'high TBS, è stato trattato maggiormente con cure potenzialmente curative, in particolare trapianto di fegato (10.5% rispetto a 4.6%) ed ablazione (30.6% rispetto a 23.6%), mentre il gruppo con TBS-H ha ricevuto maggiormente la TACE (62.1% rispetto a 50.3%). Ciò potrebbe essere spiegabile sempre dal fatto che i pazienti con TBS-L avendo un carico di malattia inferiore sono maggiormente candidabili a trattamenti curativi anziché palliativi, tenendo sempre in considerazione che, se possibile, è auspicabile offrire sempre al paziente la terapia con la più alta probabilità di successo (79). Tra i pazienti con progressione metastatica invece non abbiamo riscontrato differenze significative con i due gruppi, ma va sottolineato come nessun paziente sia stato sottoposto a trapianto e resezione (ossia i due trattamenti che apportano il maggior beneficio sulla sopravvivenza) con 27/64 pazienti che hanno comunque ricevuto delle terapie locali (10 ablazione e 17 TACE), 14/67 (21.9%) la terapia sistemica e 23/67 (35.9%) le cure palliative e di supporto.

Seppur i dati in letteratura siano limitati, precedenti studi hanno valutato i fattori di rischio di progressione extraepatica nei pazienti trattati con terapia locoregionale intra-arteriosa. *Senthilnathan et al.* (173) hanno dimostrato come età < 65 anni, AFP >200 ng/mL ed invasione vascolare siano fattori predittivi di sviluppo di metastasi extraepatiche. Sebbene anche *Yang et al.* (172) abbiano riscontrato come la invasione vascolare sia un fattore di rischio di progressione metastatica, nel nostro studio questo dato non è stato confermato come predittore indipendente. Sebbene dal punto di vista fisiopatologico sia comprensibile come l'invasione vascolare si associ alla progressione extraepatica, questo dovrebbe rappresentare una controindicazione ad un trattamento locoregionale in quanto la presenza di MVI identifica delle neoplasie già localmente avanzate. A supporto di questo, nel nostro studio solo 18/890 pazienti (2.0%) sono stati trattati con TACE nonostante la presenza di MVI e questo potrebbe spiegare perché l'associazione non è risultata statisticamente significativa all'analisi multivariata.

Oltre alla presenza di un TBS elevato, i fattori predittivi indipendenti di progressione extraepatica nel nostro studio si sono dimostrati l'ECOG \geq 1, la risposta radiologica e i livelli di AFP. Le differenze con gli studi precedenti potrebbero essere dovute alle differenze nelle coorti analizzate. Infatti, lo studio di *Senthilnathan et al.* (173) ha incluso pazienti trattati sia con TACE che pazienti trattati con TARE (che in quella casistica erano 196/285 (68.8%). Per quanto riguarda l'ECOG \geq 1 va sottolineato come questo si sia dimostrato essere un fattore predittivo indipendente di metastatizzazione solo durante il corso del follow-up e non come prima forma di progressione, ciò potrebbe essere spiegato dal fatto che tali pazienti, partendo da condizioni generali peggiori, vengono trattati meno aggressivamente permettendo in questo modo una disseminazione extra-epatica nel tempo.

In particolare, abbiamo quindi confermato che avere un alto carico di malattia neoplastica (sia in termini di dimensioni della neoplasia e di numero di noduli, che in termini di elevata aggressività biologica del tumore rappresentata dai livelli di AFP) è un fattore associato indipendentemente alla progressione extraepatica. A ciò si aggiunge, come fattore di rischio indipendente, anche la mancata risposta al

trattamento valutata mediante imaging ad un mese dalla procedura. La presenza di questi fattori di rischio per la metastatizzazione potrebbe rivelarsi uno strumento prezioso nell'identificazione dei pazienti che richiedono un follow-up più stringente e per cui deve essere scelta la migliore strategia terapeutica. Ciò è particolarmente rilevante alla luce degli avanzamenti recenti nella terapia sistemica, avvenuti dopo l'introduzione dell'immunoterapia nella pratica clinica (atezolizumab + bevacizumab; durvalumab + tremelimumab) (127,130).

In base ai risultati del nostro studio, riteniamo che il carico di malattia (che può essere semplicemente valutato attraverso il calcolo del *Tumor Burden Score*) debba essere preso in considerazione nella scelta di trattamento in quanto fattore predittivo indipendente di progressione extraepatica della malattia e quindi di fallimento terapeutico della TACE, che a seguito di tale progressione non sarebbe più indicata. Nei pazienti con alto carico di malattia che vengono trattati con TACE, in considerazione dell'aumentato rischio di progressione extraepatica, si dovrebbero adottare strategie di follow-up più stringenti in modo tale da identificare precocemente i pazienti che necessitano di un trattamento sistemico. Probabilmente, ulteriori sviluppi in merito alla gestione di questi pazienti si avranno con l'introduzione di terapie sistemiche adiuvanti/neoadiuvanti o combinate alla TACE. Infatti, sono in corso numerosi studi clinici di fase 3 volti a valutare il beneficio dell'aggiunta di immunoterapia ai pazienti trattati con TACE. In particolare, al momento è in corso lo studio EMERALD per valutare l'efficacia della TACE rispetto alla TACE in combinazione all'immunoterapia (108).

Come atteso, nel nostro studio si è confermato il ruolo prognostico del tumor burden. Infatti, il gruppo di pazienti con TBS-H presentava una overall survival significativamente inferiore rispetto a quelli con TBS-L (32.8 mesi [95% CI 28.9-38.6] vs. 59.7 mesi [95% CI 48.4-71.0], rispettivamente; $p < 0.001$). Inoltre, è stata anche dimostrata una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la mortalità legata alla progressione dell'HCC, che è risultata superiore nei pazienti con TBS-H.

Tali risultati confermano dunque il valore prognostico del TBS, già riportato in letteratura (176,181,182,186). Anche nello studio di *Ho et al.* (182), nei pazienti

trattati con TACE il TBS si è dimostrato un parametro associato con la sopravvivenza globale. Inoltre, un precedente studio del gruppo ITA.LI.CA (176) ha confermato il ruolo prognostico del TBS, sottolineando come questo rappresenti uno score utile nella stratificazione della prognosi dei pazienti con HCC.

In ogni caso, nonostante i numerosi punti di forza, il nostro studio presenta anche alcuni limiti, il più importante delle quali è la sua natura retrospettiva, che potrebbe avere introdotto dei *bias* non intenzionali. Inoltre, vi sono dei limiti anche riguardo il TBS, collegati alla sua connotazione matematica. Infatti, nonostante la facilità di determinazione e calcolo, il TBS è stato costruito arbitrariamente assumendo che il diametro della lesione bersaglio e il numero di lesioni presentino lo stesso peso statistico. Pertanto, una calibrazione più raffinata dovrebbe rappresentare un modo per costruire un modello matematico più preciso. Inoltre, è difficile pensare che, ad esempio, un paziente con un tumore di 6 cm e quattro satelliti di 1 cm presenti la stessa prognosi di un paziente con cinque tumori tutti di dimensioni di 6 cm. Tuttavia, la costruzione di modelli più complessi o la raccolta estensiva di dati su tutte le lesioni dell'HCC porterebbero inevitabilmente ad una maggiore complessità nella determinazione di questo score. In ogni caso il TBS sembra essere un buon compromesso, essendo uno strumento facile da utilizzare dal clinico per ottenere una buona capacità prognostica, potendo dunque rappresentare un'arma in più nella scelta della migliore strategia terapeutica.

CONCLUSIONI

Il nostro studio ha evidenziato che la maggioranza dei pazienti con epatocarcinoma sottoposti a trattamento con TACE non sperimenta una progressione extraepatica, specie considerando il primo episodio di progressione dopo il trattamento, confermando quindi che l'HCC è una malattia neoplastica prevalentemente caratterizzata da una progressione locoregionale. In ogni caso la comprensione dei fattori di rischio per lo sviluppo di metastasi può essere molto preziosa nella valutazione della prognosi del paziente e nel nostro studio abbiamo evidenziato che i fattori di rischio correlati alla metastatizzazione sono un *tumor burden score* alto (TBS), una mancata risposta della malattia al trattamento e livelli elevati di AFP.

In particolare, un alto carico di malattia, rappresentato in questo studio dal TBS, si è dimostrato un importante predittore indipendente di metastatizzazione e rappresenta un parametro a cui prestare attenzione nella scelta della strategia terapeutica e nel follow-up dopo il trattamento TACE, per determinare quali pazienti richiedono un monitoraggio più attento e che potrebbero beneficiare di un inizio precoce della terapia sistemica. Dunque, è cruciale considerare questi fattori di rischio per migliorare la prognosi e prevenire la progressione della malattia in questi pazienti.

Inoltre, il nostro studio conferma come il TBS, oltre che ad essere un fattore di rischio di metastatizzazione extraepatica, ha anche un utile valore prognostico in termini di PFS, OS e mortalità legata alla progressione neoplastica in quanto associato a neoplasie più avanzate, con livelli di AFP più elevati e con una minore risposta alla terapia. Per tali motivi, rappresenta un fondamentale parametro prognostico che può essere facilmente utilizzato nella comune pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. *JAMA Oncol.* 2017;
2. Runggay 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. *J Hepatol.* 1 dicembre 2022;77(6):1598–606.
3. Fact Sheets by Population-Globocan-IARC [Internet]. Cancer Today. Disponibile su: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-dual-bars-2?v=2020&mode=cancer&mode_population=regions&population=250&populations=250&key=asr&sex=0&cancer=11&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&dual_distribution=2&population1=250&population2=554&show_values=false&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&type_sort=0
4. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 1 maggio 2012;142(6):1264-1273.e1.
5. Qiu D, Katanoda K, Marugame T, Sobue T. A Joinpoint regression analysis of long-term trends in cancer mortality in Japan (1958–2004). *Int J Cancer.* 15 gennaio 2009;124(2):443–8.
6. Carmine Pinto. 2022_AIOM_NDC-web [Internet]. Disponibile su: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/12/2022_AIOM_NDC-web.pdf
7. Unigastro. Manuale di gastroenterologia. Unigastro 2013-2015. Il Pensiero Scientifico; 2013.
8. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition (Vol.1 & Vol.2). McGraw-Hill Education; 2018.
9. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and Predictors of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 agosto 2007;5(8):938-945.e4.
10. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis

- C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009;
11. Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, Conteh L, Wiktor S, Low-Beer D, et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 1 dicembre 2016;16(12):1399–408.
 12. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology*. 1 luglio 2014;60(1):98–105.
 13. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: A meta-analysis. *J Hepatol*. 1 giugno 2009;50(6):1142–54.
 14. El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1 luglio 2016;64(1):130–7.
 15. Tordrup D, Hutin Y, Stenberg K, Lauer JA, Hutton DW, Toy M, et al. Additional resource needs for viral hepatitis elimination through universal health coverage: projections in 67 low-income and middle-income countries, 2016–30. *Lancet Glob Health*. 1 settembre 2019;7(9):e1180–8.
 16. World Health Organization (WHO). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021.. Towards ending viral hepatitis. World Health Organization; 2016. [Internet]. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/who?sequence=1>
 17. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 1 dicembre 2008;40(12):1461–5.
 18. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature*. 1991;
 19. Liu Yan, Wu Felicia. Global Burden of Aflatoxin-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Risk Assessment. *Environ Health Perspect*. 1 giugno 2010;118(6):818–24.
 20. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology*. 1 marzo 2001;33(3):647–51.
 21. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol,

tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1 febbraio 2005;42(2):218–24.

22. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology.* 1 gennaio 2013;57(1):249–57.

23. Peter R, Galle, Alejandro Forner, Josep M. Llovet, Vincenzo Mazzaferro, Fabio Piscaglia, Jean-Luc Raoul, Peter Schirmacher, Valérie Vilgrain. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma.* *J Hepatol.* luglio 2018;

24. Liu CQ, Xu J, Zhou ZG, Jin LL, Yu XJ, Xiao G, et al. Expression patterns of programmed death ligand 1 correlate with different microenvironments and patient prognosis in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 1 luglio 2018;119(1):80–8.

25. vaccinazioni, ministero della salute [Internet]. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4802&area=vaccinazioni&menu=fasce>

26. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-Term Follow-up of HBeAg-Positive Patients Treated with Interferon Alfa for Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med.* 30 maggio 1996;334(22):1422–7.

27. Papatheodoridis GV, Chan HLY, Hansen BE, Janssen HLA, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol.* 1 aprile 2015;62(4):956–67.

28. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology.* 1 settembre 2015;62(3):932–54.

29. Colombo M, Iavarone M. Role of antiviral treatment for HCC prevention. *Hepatocell Carcinoma Curr State Art Diagn Treat.* 1 ottobre 2014;28(5):771–81.

30. Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC, Hernandez BY, Le Marchand L, Henderson BE. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology.* 2015;

31. Forner A, Hessheimer AJ, Real MI, Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;60(2):89–98.

32. Kolly P, Dufour JF. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients

with NASH. *Diagnostics*. 2016;6(2).

33. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol*. 1 dicembre 2003;39(6):1076–84.
34. Cucchetti A, Trevisani F, Pecorelli A, Erroi V, Farinati F, Ciccarese F, et al. Estimation of lead-time bias and its impact on the outcome of surveillance for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. 2014; *J Hepatology*.
35. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;
36. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 1 gennaio 2008;47(1):82–9.
37. Kuang M, Xie XY, Huang C, Wang Y, Lin MX, Xu ZF, et al. Long-Term Outcome of Percutaneous Ablation in Very Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 1 dicembre 2011;15(12):2165–71.
38. Kee KM, Lu SN. Diagnostic efficacy of ultrasound in hepatocellular carcinoma diagnosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 3 aprile 2017;11(4):277–9.
39. Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1 maggio 2008;48(5):848–57.
40. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography – a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 agosto 2013;38(3):303–12.
41. Purva Gopal, Adam C. Yopp, Akbar K. Waljee, Jason Chiang, Mahendra Nehra, Pragathi Kandunoori, Amit G. Singal. Factors That Affect Accuracy of α -Fetoprotein Test in Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. maggio 2014;
42. Koike Y, Shiratori Y, Sato S, Obi S, Teratani T, Imamura M, et al. Des- γ -carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1 febbraio 2001;91(3):561–9.
43. Angelo Sangiovanni, Matteo A Manini, Massimo Iavarone, Raffaella

Romeo, Laura V Forzenigo, Mirella Fraquelli, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut*. 1 maggio 2010;59(5):638.

44. 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. 2011; *Abdom Imaging*.

45. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Epatocarcinoma.pdf.

46. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic Performance of Multidetector CT and MR Imaging—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 1 aprile 2015;275(1):97–109.

47. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part I. Development, Growth, and Spread: Key Pathologic and Imaging Aspects. *Radiology*. 1 settembre 2014;272(3):635–54.

48. Doyle DJ, O'Malley ME, Jang HJ, Jhaveri K. Value of the unenhanced phase for detection of hepatocellular carcinomas 3 cm or less when performing multiphase computed tomography in patients with cirrhosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31(1):86–92.

49. Asayama Y, Yoshimitsu K, Nishihara Y, Irie H, Aishima S, Taketomi A, et al. Arterial Blood Supply of Hepatocellular Carcinoma and Histologic Grading: Radiologic-Pathologic Correlation. *Am J Roentgenol*. 1 gennaio 2008;190(1):W28–34.

50. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, Umar R, Fontana RJ, Lok AS. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. *Liver Transpl*. 1 marzo 2005;11(3):281–9.

51. Furlan A, Marin D, Vanzulli A, Patera GP, Ronzoni A, Midiri M, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients at multidetector CT: hepatic venous phase versus delayed phase for the detection of tumour washout. *Br J Radiol*. 1 maggio 2011;84(1001):403–12.

52. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Intern Med*. 19 maggio 2015;162(10):697–711.

53. Park HS, Lee JM, Kim SH, Chang S, Kim SJ, Han JK, et al. Differentiation of well-differentiated hepatocellular carcinomas from other hepatocellular nodules in cirrhotic liver: Value of SPIO-enhanced MR imaging at 3.0 Tesla. *J Magn Reson Imaging*. 1 febbraio 2009;29(2):328–35.
54. Park MJ, Kim YK, Lee MW, Lee WJ, Kim YS, Kim SH, et al. Small Hepatocellular Carcinomas: Improved Sensitivity by Combining Gadoteric Acid-enhanced and Diffusion-weighted MR Imaging Patterns. *Radiology*. 1 settembre 2012;264(3):761–70.
55. 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* [Internet]. 2018;67(1). Disponibile su: https://journals.lww.com/hep/Fulltext/2018/01000/Imaging_for_the_diagnosis_of_hepatocellular.34.aspx
56. Rimola J, Forner A, Tremosini S, Reig M, Vilana R, Bianchi L, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. *J Hepatol*. 1 giugno 2012;56(6):1317–23.
57. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012;
58. Piscaglia F, Gianstefani A, Ravaioli M, Golfieri R, Cappelli A, Giampalma E, et al. Criteria for diagnosing benign portal vein thrombosis in the assessment of patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2010;
59. Furlan A, Marin D, Cabassa P, Taibbi A, Brunelli E, Agnello F, et al. Enhancement pattern of small hepatocellular carcinoma (HCC) at contrast-enhanced US (CEUS), MDCT, and MRI: Intermodality agreement and comparison of diagnostic sensitivity between 2005 and 2010 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 2012; *European Journal of Radiology*.
60. Si YQ, Wang XQ, Fan G, Wang CY, Zheng YW, Song X, et al. Value of AFP and PIVKA-II in diagnosis of HBV-related hepatocellular carcinoma and prediction of vascular invasion and tumor differentiation. *Infect Agent Cancer*. 23 novembre 2020;15(1):70.
61. Müllhaupt B, Durand F, Roskams T, Dutkowski P, Heim M. Is tumor biopsy

necessary? *Liver Transpl.* 1 ottobre 2011;17(S2):S14–25.

62. Fuks D, Cauchy F, Fusco G, Paradis V, Durand F, Belghiti J. Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC. *J Hepatol.* 1 settembre 2014;61(3):589–93.

63. M A Silva, B Hegab, C Hyde, B Guo, J A C Buckels, D F Mirza. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 1 novembre 2008;57(11):1592.

64. Rokey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009;

65. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morenghi E, et al. Diagnostic value of HSP70, Glypican 3, and Glutamine Synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;

66. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. 2009;

67. Miltiados O, Sia D, Hoshida Y, Fiel MI, Harrington AN, Thung SN, et al. Progenitor cell markers predict outcome of patients with hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria undergoing liver transplantation. *J Hepatol.* 2015;

68. Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology.* 1 agosto 2006;49(2):138–51.

69. Rebouissou S, La Bella T, Rekik S, Imbeaud S, Calatayud A-L, Rohr-Udilova N, et al. Proliferation markers are associated with MET expression in hepatocellular carcinoma and predict tivantinib sensitivity in vitro. *Clin Cancer Res.* 2017;

70. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1 aprile 2010;51(4):1274–83.

71. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G, et al. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol.* 1 marzo 2017;66(3):552–9.

72. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 1 gennaio 2018;154(1):128–39.
73. Duvoux C, Roudot–Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including α -Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. *Gastroenterology*. 1 ottobre 2012;143(4):986-994.e3.
74. Chan ACY, Fan ST, Poon RTP, Cheung TT, Chok KSH, Chan SC, et al. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour–node–metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system. *HPB*. 1 giugno 2013;15(6):439–48.
75. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res* [Internet]. 1 gennaio 2015 [citato 7 giugno 2023];45(2). Disponibile su: <https://doi.org/10.1111/hepr.12464>
76. Forner AR María E; Rodriguez de Lope, Carlos; Bruix, Jordi. Current Strategy for Staging and Treatment: The BCLC Update and Future Prospects. *Semin Liver Dis*. 19 febbraio 2010;30(01):061–74.
77. 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. *J Hepatol*. 1 marzo 2022;76(3):681–93.
78. Mehta N, Bhangui P, Yao FY, Mazzaferro V, Toso C, Akamatsu N, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation* [Internet]. 2020;104(6). Disponibile su: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2020/06000/Liver_Transplantation_for_Hepatocellular.10.aspx
79. Vitale A, Farinati F, Pawlik TM, et al. The concept of therapeutic hierarchy for patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter cohort. *Liver Int* 2019. 27 maggio 2019;
80. Vitale A, Farinati F, Noaro G, Burra P, Pawlik TM, Bucci L, et al. Restaging

Patients With Hepatocellular Carcinoma Before Additional Treatment Decisions: A Multicenter Cohort Study. *Hepatology* [Internet]. 2018;68(4). Disponibile su: https://journals.lww.com/hep/Fulltext/2018/10000/Restaging_Patients_With_Hepatocellular_Carcinoma.7.aspx

81. Freitas LBR, Longo L, Santos D, Grivicich I, Álvares-da-Silva MR. Hepatocellular carcinoma staging systems: Hong Kong liver cancer vs Barcelona clinic liver cancer in a Western population. *World J Hepatol.* 2019;

82. Leung TWT, Tang AMY, Zee B, Lau WY, Lai PBS, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system. *Cancer.* 15 marzo 2002;94(6):1760–9.

83. Kitai S, Kudo M, Minami Y, Haji S, Osaki Y, Oka H, et al. Validation of a New Prognostic Staging System for Hepatocellular Carcinoma: A Comparison of the Biomarker-Combined Japan Integrated Staging Score, the Conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. *Oncology.* 17 dicembre 2008;75(Suppl. 1):83–90.

84. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: A pathological analysis. *Hepatology.* 1 marzo 2009;49(3):851–9.

85. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* [Internet]. 2016;63(3). Disponibile su: https://journals.lww.com/hep/Fulltext/2016/03000/Clinical_patterns_of_hepatocellular_carcinoma_in.20.aspx

86. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 1 aprile 2012;56(4):908–43.

87. Nishio T, Taura K, Koyama Y, Tanabe K, Yamamoto G, Okuda Y, et al. Prediction of posthepatectomy liver failure based on liver stiffness measurement in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 1 febbraio 2016;159(2):399–408.

88. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et

- al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 14 marzo 1996;334(11):693–700.
89. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver. *Spec Issue OPTNSRTR Annu Data Rep* 2015. 1 gennaio 2017;17:174–251.
90. Bismuth HM, Pietro E; Adam, René. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis*. 17 marzo 2008;19(03):311–22.
91. Llovet JMS, Myron; Mazzaferro, Vincenzo. Resection and Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis*. 25 maggio 2005;25(02):181–200.
92. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Benasco C, Rafecas A, Xiol X, et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: A comparative study. *Hepatology*. 1 giugno 1997;25(6):1485–9.
93. Gonsky R. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria. *Exp Clin Transpl*. marzo 2017;15(Suppl 2):59–64.
94. Akamatsu N, Cillo U, Cucchetti A, Donadon M, Pinna AD, Torzilli G, et al. Surgery and Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 10 gennaio 2017;6(1):44–50.
95. Nadalin S, Capobianco I, Panaro F, Di Francesco F, Troisi R, Sainz-Barriga M, et al. Living donor liver transplantation in Europe. *Hepatobiliary Surg Nutr* Vol 5 No 2 April 01 2016 *Hepatobiliary Surg Nutr Spec Focus Living Donor Liver Transplant* [Internet]. 2015 [citato 1 gennaio 2015]; Disponibile su: <https://hbsn.amegroups.com/article/view/8374>
96. Ni JY, Liu SS, Xu LF, Sun HL, Chen YT. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. 28 giugno 2013;
97. Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int*. 1 maggio 2010;30(5):741–9.
98. Qi X, Zhao Y, Li H, Guo X, Han G. Management of hepatocellular carcinoma: an overview of major findings from meta-analyses. *Oncotarget* Vol 7 No 23 [Internet]. 2016 [citato 1 gennaio 2016]; Disponibile su: <https://www.oncotarget.com/article/9157/text/>

99. Liu W, Xu H, Ying X, Zhang D, Lai L, Wang L, Tu J, Ji J. Radiofrequency Ablation (RFA) Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) for Patients with Medium-to-Large Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Analysis of Long-Term Outcome. *Med Sci Monit.* 15 luglio 2020;
100. Liu C, Li T, He JT, Shao H. TACE combined with microwave ablation therapy vs. TACE alone for treatment of early- and intermediate-stage hepatocellular carcinomas larger than 5 cm: a meta-analysis. *Diagn Interv Radiol.* 26 novembre 2020;
101. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* [Internet]. 2016;64(1). Disponibile su: https://journals.lww.com/hep/Fulltext/2016/07000/Lipiodol_transarterial_chemoembolization_for.17.aspx
102. de Baere T, Arai Y, Lencioni R, Geschwind JF, Rilling W, Salem R, et al. Treatment of Liver Tumors with Lipiodol TACE: Technical Recommendations from Experts Opinion. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1 marzo 2016;39(3):334–43.
103. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Lope CR de, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol.* 1 giugno 2012;56(6):1330–5.
104. Ronot M, Abdel-Rehim M, Hakimé A, Kuoch V, Roux M, Chiaradia M, et al. Cone-Beam CT Angiography for Determination of Tumor-Feeding Vessels During Chemoembolization of Liver Tumors: Comparison of Conventional and Dedicated-Software Analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 1 gennaio 2016;27(1):32–8.
105. Boulin M, Delhom E, Pierredon-Foulongne MA, Cercueil JP, Guiu B. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: An old method, now flavor of the day. *Diagn Imaging Abdomen.* 1 giugno 2015;96(6):607–15.
106. Iezzi R, Pompili M, La Torre MF, Campanale MC, Montagna M, Saviano A, et al. Radiofrequency ablation plus drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single large hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 1 marzo 2015;47(3):242–8.
107. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-

- blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 1 agosto 2017;2(8):565–75.
108. Sangro B, Kudo M, Qin S, Ren Z, Chan S, Joseph E, et al. P-347 A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab or durvalumab plus bevacizumab therapy in patients with locoregional hepatocellular carcinoma: EMERALD-1. *Ann Oncol*. 1 luglio 2020;31:S202–3.
109. Jain A, Chitturi S, Peters G, Yip D. Atezolizumab and bevacizumab as first line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: Practical considerations in routine clinical practice. . *World J Hepatol*. 27 settembre 2021;
110. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefaniotou A, et al. Chemoembolization With Doxorubicin-Eluting Beads for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Five-Year Survival Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1 ottobre 2012;35(5):1119–28.
111. N’Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrié N, Grando V, Coderc E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1 novembre 2009;50(5):1475–83.
112. Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, Galassi M, Dazzi A, Leoni S, et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed “on demand”. *J Hepatol*. 1 dicembre 2012;57(6):1258–67.
113. Silva JP, Berger NG, Tsai S, Christians KK, Clarke CN, Mogal H, et al. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *HPB*. 1 agosto 2017;19(8):659–66.
114. Sieghart W, Hucke F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: Modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol*. 1 maggio 2015;62(5):1187–95.
115. Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M, D’Onofrio L, Spoto C, Piccirillo MC, et al. Prognostic Relevance of Objective Response According to EASL Criteria and mRECIST Criteria in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Loco-Regional Therapies: A Literature-Based Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 31 luglio 2015;10(7):e0133488.
116. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Kanogawa N, Motoyama T, Suzuki E, et al. A randomized placebo-controlled trial of prophylactic dexamethasone for

transcatheter arterial chemoembolization. *Hepatology*. 1 febbraio 2018;67(2):575–85.

117. Arizumi T, Ueshima K, Iwanishi M, Minami T, Chishina H, Kono M, et al. Evaluation of ART Scores for Repeated Transarterial Chemoembolization in Japanese Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Oncology*. 19 novembre 2015;89(Suppl. 2):4–10.

118. Sieghart W, Huckle F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART of decision making: Retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1 giugno 2013;57(6):2261–73.

119. Adhoute X, Penaranda G, Naude S, Raoul JL, Perrier H, Bayle O, et al. Retreatment with TACE: The ABCR SCORE, an aid to the decision-making process. *J Hepatol*. 1 aprile 2015;62(4):855–62.

120. Forner A, Gilibert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 1 settembre 2014;11(9):525–35.

121. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2008;

122. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study. *Hepatology*. 1 maggio 2013;57(5):1826–37.

123. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Using Yttrium-90 Microspheres: A Comprehensive Report of Long-term Outcomes. *Gastroenterology*. 1 gennaio 2010;138(1):52–64.

124. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 24 luglio 2008;359(4):378–90.

125. Qin S, Li A, Yi M, Yu S, Zhang M, Wu K. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 12 marzo 2019;12(1):27.

126. Fan Y, Xue H, Zheng H. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Current Updates and Outlook. *J Hepatocell Carcinoma*. 2022;

127. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N*

Engl J Med. 14 maggio 2020;382(20):1894–905.

128. Sandra J. Casak, Martha Donoghue, Lola Fashoyin-Aje, Xiaoping Jiang, Lisa Rodriguez, Yuan-Li Shen, Yuan Xu, Xiling Jiang, Jiang Liu, Hong Zhao, William F. Pierce, Shubhangi Mehta, Kirsten B. Goldberg, Marc R. Theoret, Paul G. Kluetz, Richard Pazdur, Steven J. Lemery. FDA Approval Summary: Atezolizumab Plus Bevacizumab for the Treatment of Patients with Advanced Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res. 1 aprile 2021;

129.

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdffFileName=footer_004768_045590_RCP.pdf&sys=m0b113.

130. Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. J Clin Oncol. 1 febbraio 2022;40(4_suppl):379–379.

131. Daniyan AF, Brentjens RJ. Hiding in plain sight: immune escape in the era of targeted T-cell-based immunotherapies. Nat Rev Clin Oncol. 1 giugno 2017;14(6):333–4.

132. Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, et al. Cabozantinib (XL184), a Novel MET and VEGFR2 Inhibitor, Simultaneously Suppresses Metastasis, Angiogenesis, and Tumor Growth. Mol Cancer Ther. 7 dicembre 2011;10(12):2298–308.

133. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma. Cancer. 1 febbraio 2009;115(3):616–23.

134. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. J Hepatol. 1 febbraio 2020;72(2):288–306.

135. Xu J, Yin Y, Yang J, Chen L, Li Z, Shen J, et al. Modified quantitative and volumetric response evaluation criteria for patients with hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization. Front Oncol [Internet]. 2023;13. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.957722>

136. Tsilimigras DI, Bagante F, Moris D, Hyer JM, Sahara K, Paredes AZ, et al. Recurrence Patterns and Outcomes after Resection of Hepatocellular Carcinoma within and beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer Criteria. Ann Surg Oncol. 1

luglio 2020;27(7):2321–31.

137. Vogel A, Martinelli E, Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, et al. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 1 giugno 2021;32(6):801–5.

138. Kim WJ, Lim TW, Park PJ, Choi SB, Kim WB. Prognostic markers affecting the early recurrence of hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis after curative resection. *Int J Biol Markers*. 1 giugno 2019;34(2):123–31.

139. Yoon JH, Lee WJ, Kim SM, Kim KT, Cho SB, Kim HJ, et al. Simple parameters predicting extrahepatic recurrence after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 21 giugno 2021;11(1):12984.

140. Midorikawa Y, Takayama T, Nakayama H, Moriguchi M, Aramaki O, Yamazaki S, et al. Favorable outcomes of surgical resection for extrahepatic recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 1 agosto 2020;50(8):978–84.

141. Tsilimigras DI, Moris D, Hyer JM, Bagante F, Ratti F, Marques HP, et al. Serum α -Fetoprotein Levels at Time of Recurrence Predict Post-Recurrence Outcomes Following Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1 novembre 2021;28(12):7673–83.

142. Kim HS, Yi NJ, Kim JM, Joh JW, Lee KW, Suh KS. Clinical impact of the treatment modality on small, solitary, recurrent intrahepatic hepatocellular carcinomas after primary liver resection. *Ann Surg Treat Res*. agosto 2021;101(2):85–92.

143. Lacaze L, Scotté M. Surgical treatment of intra hepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. luglio 2015;

144. Poon RTP, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic Recurrence After Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma: Long-Term Results of Treatment and Prognostic Factors. *Ann Surg* [Internet]. 1999;229(2). Disponibile su: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/1999/02000/Intrahepatic_Reurrence_After_Curative_Resection.9.aspx

145. Kim HI, An J, Kim JY, Shin HP, Park SY, Song GW, et al. Postresection Period-Specific Hazard of Recurrence as a Framework for Surveillance Strategy in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Outcome Study. *Liver Cancer*. 17 settembre 2021;11(2):141–51.

146. Lee S, Hyuck David Kwon C, Man Kim J, Joh JW, Woon Paik S, Kim BW, et al. Time of hepatocellular carcinoma recurrence after liver resection and alpha-

fetoprotein Are important prognostic factors for salvage liver transplantation. *Liver Transpl.* 1 settembre 2014;20(9):1057–63.

147. Papaconstantinou D, Tsilimigras DI, Pawlik TM. Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Patterns, Detection, Staging and Treatment. *J Hepatocell Carcinoma.* 2022;

148. Xia Y, Li J, Liu G, Wang K, Qian G, Lu Z, et al. Long-term Effects of Repeat Hepatectomy vs Percutaneous Radiofrequency Ablation Among Patients With Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 febbraio 2020;6(2):255–63.

149. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 1 febbraio 2003;38(2):200–7.

150. Poon RTP, Fan ST, Ng IOL, Lo CM, Liu CL, Wong J. Different risk factors and prognosis for early and late intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1 agosto 2000;89(3):500–7.

151. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, Giovanelli M, Benetti A, Tiberio GAM, et al. Early and Late Recurrence After Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Ann Surg [Internet].* 2006;243(2). Disponibile su:

https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/2006/02000/Early_and_Late_Reurrence_After_Liver_Resection.12.aspx

152. Shimada M, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Kajiyama K, Maeda T, et al. Prognosis of recurrent hepatocellular carcinoma: A 10-year surgical experience in Japan. *Gastroenterology.* 1 settembre 1996;111(3):720–6.

153. Shimada M, Takenaka K, Taguchi K, Fujiwara Y, Gion T, Kajiyama K, et al. Prognostic Factors After Repeat Hepatectomy for Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg [Internet].* 1998;227(1). Disponibile su: https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/1998/01000/Prognostic_Factors_After_Repeat_Hepatectomy_for.12.aspx

154. Xie Q song, Chen Z xiang, Zhao Y jun, Gu H, Geng X ping, Liu F bao. Systematic review of outcomes and meta-analysis of risk factors for prognosis after liver resection for hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *Asian J Surg.* 1 gennaio 2021;44(1):36–45.

155. Kanda M, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Masuzaki R, Ohki T, et al. Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma: incidence and risk factors. *Liver Int.* 1 ottobre 2008;28(9):1256–63.
156. Natsuizaka m, omura t, akaike t, kuwata y, yamazaki k, sato t, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol.* 1 novembre 2005;20(11):1781–7.
157. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients. *Cancer.* 15 agosto 1985;56(4):918–28.
158. The Cancer of the Liver Italian Program (Clip) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. *Hepatology.* 1 settembre 1998;28(3):751–5.
159. Yokoo T, Patel AD, Lev-Cohain N, Singal AG, Yopp AC, Pedrosa I. Extrahepatic metastasis risk of hepatocellular carcinoma based on α -fetoprotein and tumor staging parameters at cross-sectional imaging. *Cancer Manag Res.* 2017;
160. NCCN [webpage on the Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2016 [cited August 22, 2016]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed September 25, 2017.
161. Kondo Y, Niwa Y, Akikusa B, Takazawa H, Okabayashi A. A histopathologic study of early hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 15 agosto 1983;52(4):687–92.
162. Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic Metastases of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology.* 1 settembre 2000;216(3):698–703.
163. Onuigbo WIB. Batson's Theory of Vertebral Venous Metastasis: A Review. *Oncology.* 9 giugno 2009;32(3–4):145–50.
164. Okusaka T, Okada S, Ishii H, Nose H, Nagahama H, Nakasuka H, Ikeda K, Yoshimori M. Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastases. *Hepatogastroenterology.* 1997;
165. Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *Cancer.* 1 ottobre 2011;117(19):4475–83.
166. Lam CM, Lo CM, Yuen WK, Liu CL, Fan ST. Prolonged survival in

selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 1 settembre 1998;85(9):1198–200.

167. Lo CM, Lai ECS, Fan ST, Choi TK, Wong J. Resection for extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 1 luglio 1994;81(7):1019–21.

168. Long HY, Huang TY, Xie XY, Long JT, Liu BX. Treatment strategies for hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis. *World J Clin Cases*. 26 luglio 2021;

169. Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, et al. Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. *Hepatology*. 1 dicembre 2006;44(6):1518–27.

170. Nouse K, Ito YM, Kuwaki K, Kobayashi Y, Nakamura S, Ohashi Y, et al. Prognostic factors and treatment effects for hepatocellular carcinoma in Child C cirrhosis. *Br J Cancer*. 1 aprile 2008;98(7):1161–5.

171. Arimura E, Kotoh K, Nakamuta M, Morizono S, Enjoji M, Nawata H. Local recurrence is an important prognostic factor of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 28 settembre 2005;

172. Yang Y, Nagano H, Ota H, Morimoto O, Nakamura M, Wada H, et al. Patterns and clinicopathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Surgery*. 1 febbraio 2007;141(2):196–202.

173. Senthilnathan S, Memon K, Lewandowski RJ, Kulik L, Mulcahy MF, Riaz A, et al. Extrahepatic metastases occur in a minority of hepatocellular carcinoma patients treated with locoregional therapies: Analyzing patterns of progression in 285 patients. *Hepatology*. 1 maggio 2012;55(5):1432–42.

174. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 1 ottobre 2019;16(10):589–604.

175. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev*. 1 maggio 2011;37(3):212–20.

176. Vitale A, Lai Q, Farinati F, Bucci L, Giannini EG, Napoli L, et al. Utility of Tumor Burden Score to Stratify Prognosis of Patients with Hepatocellular Cancer: Results of 4759 Cases from ITA.LI.CA Study Group. *J Gastrointest Surg*. 1 maggio 2018;22(5):859–71.

177. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park J, Yang J, Yan L, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* [Internet]. 2015;62(2). Disponibile su: https://journals.lww.com/hep/Fulltext/2015/08000/The_role_of_hepatic_resection_in_the_treatment_of.18.aspx
178. Lencioni RL, Josep M. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis.* 19 febbraio 2010;30(01):052–60.
179. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 1 gennaio 2009;10(1):35–43.
180. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, Sawada Y, Ruzzenente A, et al. The Tumor Burden Score: A New “Metro-ticket” Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. *Ann Surg* [Internet]. 2018;267(1). Disponibile su: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2018/01000/The_Tumor_Burden_Score__A_New__Metro_ticket_.22.aspx
181. Moris D, Shaw BI, McElroy L, Barbas AS. Using Hepatocellular Carcinoma Tumor Burden Score to Stratify Prognosis after Liver Transplantation. *Cancers.* 2020;12(11).
182. Ho SY, Liu PH, Hsu CY, Ko CC, Huang YH, Su CW, et al. Tumor burden score as a new prognostic marker for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol.* 1 novembre 2021;36(11):3196–203.
183. Kwan SW, Fidelman N, Ma E, Kerlan Jr RK, Yao FY. Imaging predictors of the response to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A radiological-pathological correlation. *Liver Transpl.* 1 giugno 2012;18(6):727–36.
184. Higuchi T, Kikuchi M, Okazaki M. Hepatocellular carcinoma after transcatheter hepatic arterial embolization. A histopathologic study of 84 resected cases. *Cancer.* 1 maggio 1994;73(9):2259–67.
185. Ho SY, Liu PH, Hsu CY, Huang YH, Liao JI, Su CW, et al. Radiofrequency Ablation versus Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma within Milan Criteria: Prognostic Role of Tumor Burden Score. *Cancers.*

2022;14(17).

186. Tsilimigras DI, Mehta R, Guglielmi A, Ratti F, Marques HP, Soubrane O, et al. Recurrence beyond the Milan criteria after curative-intent resection of hepatocellular carcinoma: A novel tumor-burden based prediction model. *J Surg Oncol*. 1 ottobre 2020;122(5):955–63.