

Epatocarcinoma

MASSIMO COLOMBO¹, ANGELO SANGIOVANNI¹

¹Unità Operativa di Gastroenterologia ed Epatologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano.

Pervenuto su invito il 16 marzo 2016.

Riassunto. Il carcinoma epatocellulare (HCC) è la terza causa di morte per cancro e la prima nei pazienti con cirrosi compensata di ogni eziologia. Infezione cronica con i virus dell'epatite B e C, alcol, fumo, esposizione ad aflatossina e sindrome metabolica associata a diabete e obesità sono i principali fattori di rischio implicati. Indipendentemente dall'eziologia, i pazienti con cirrosi hanno il maggior rischio di sviluppare HCC e infatti sono il bersaglio elettivo di programmi di sorveglianza finalizzata alla diagnosi precoce del tumore, unica concreta possibilità per ridurre la mortalità da HCC. Nonostante le principali società scientifiche internazionali abbiano emanato specifiche raccomandazioni per il trattamento dell'HCC, un significativo numero di pazienti viene tuttora trattato al di fuori delle linee-guida, per vari motivi. In aggiunta, diversi quesiti rimangono ancora insoluti, come l'utilità clinica della caratterizzazione biologica del tumore, che insieme alla personalizzazione della terapia e la standardizzazione delle modalità di trattamento multimodale sono un'ulteriore sfida per il futuro. Questo lavoro riassume le raccomandazioni in uso per sorveglianza, diagnosi e trattamento dell'HCC e focalizza le possibili evoluzioni.

Parole chiave. Carcinoma epatocellulare, EASL-EORTC, personalizzazione della terapia.

Hepatocellular carcinoma.

Summary. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third leading cause of cancer death and the first in patients with compensated cirrhosis. Chronic infection with hepatitis B and C, alcohol, smoking, exposure to aflatoxin and metabolic syndrome, associated with diabetes and obesity are the main etiological factors. Regardless of etiology, patients with cirrhosis stand as the category at higher risk of developing HCC, and indeed are the target of surveillance programs aimed to the early diagnosis of HCC, the only chance to reduce HCC-related mortality. This notwithstanding, International Scientific Societies have issued recommendations for the management of HCC, a significant number of patients are treated outside guidelines, due to several reasons. Among queries still unsolved, the impact of biological characterization of HCC, along with the biological profiling of patients at risk of developing HCC represent main challenges for the future. Treatment personalization and multimodal treatment being further challenges. This chapter summarizes the recommendations for surveillance, diagnosis and treatment of HCC and focus on future directions.

Key words. Hepatocellular carcinoma, EASL-EORTC, treatment personalization.

Introduzione

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è la terza causa di morte per cancro e la prima nei pazienti con cirrosi compensata¹. Infezione cronica con i virus dell'epatite B e C, alcol e sindrome metabolica associata a diabete e obesità sono i fattori eziologici più frequentemente implicati nell'HCC, ma in un numero importante di pazienti il rischio di cancro sembra modulato da altri fattori ambientali come il fumo di tabacco e la predisposizione genetica²⁻⁷. La patogenesi molecolare è estremamente complessa ed eterogenea, come testimonia l'assenza di una caratterizzazione molecolare specifica per HCC, da molti considerata indispensabile per ottimizzare il trattamento di questo tumore.

La sorveglianza con ecografia semestrale di pazienti a più elevato rischio di HCC è ampiamente raccomandata dalle principali società scientifiche, ma non ancora sufficientemente implementata nella pratica clinica. Negli ultimi decenni, diagnosi e stadiazione dell'HCC sono state standardizzate in algoritmi basati su dati corroborati da prove cliniche e costituiscono parte integrante delle raccomandazioni delle principali società scientifiche internazionali per lo studio delle malattie epatiche. Questi algoritmi iden-

tificano la migliore opzione terapeutica proponibile a ogni paziente in base allo stadio di malattia e al profilo clinico della malattia epatica associata. I tumori individuati in fase iniziale sono indicati al trattamento radicale mediante ablazione locale, resezione o trapianto. La possibilità di accedere al trapianto dipende non solo dalla disponibilità di organi, ma anche dai benefici attesi rispetto alla necessità di allocare organi a pazienti senza HCC, con malattia epatica terminale. Il trattamento dello stadio intermedio di HCC, cioè un tumore di volume o numero superiore allo standard trapiantabile (criteri Milano) in fegato ben compensato senza infiltrazione del tumore nel sistema vascolare o diffusione extraorgano, si fonda sulla chemioembolizzazione transarteriosa (TACE). Infine, il trattamento sistemico con sorafenib è l'unica modalità di cura riconosciuta efficace per il tumore avanzato. Mentre queste terapie fondano la loro credibilità su studi considerati significativi, altri approcci terapeutici sono in fase di sviluppo, inclusi la radioembolizzazione e i trattamenti medici guidati dalla caratterizzazione biologica della neoplasia. In molti pazienti la cura del tumore si basa sul trattamento sequenziale o sull'applicazione combinata di trattamenti la cui efficacia, in termini di incremento di sopravvivenza, è tuttavia lungi dall'essere dimostrata.

Epidemiologia

L'HCC è il sesto più comune cancro nell'uomo e, con una incidenza di 749.000 nuovi casi rappresenta il 7% di tutti i tumori e la terza causa di morte per tumore, con 692.000 decessi per anno⁸. HCC rappresenta oltre il 90% dei tumori primitivi del fegato ed è un importante problema di salute globale. L'incidenza aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età in tutte le popolazioni, raggiungendo un picco a 70 anni⁹, ma la sua incidenza è sensibilmente maggiore nella popolazione giovanile cinese e in quella africana nera. Il tumore prevale nel sesso maschile, con un rapporto maschi-femmine di 2,4:1⁸, probabilmente per influssi ormonali e/o diversa espressione di fattori di rischio ambientale nei due sessi. Le variazioni geografiche dell'incidenza del tumore riflettono una diversa distribuzione geografica dei principali fattori di rischio, cioè il virus dell'epatite B e C, alcol, fumo di tabacco, aflatossina e, più recentemente, steatoepatite non alcolica associata a diabete e sindrome metabolica²⁻⁷ (tabella 1).

Linee-guida

SORVEGLIANZA

In ogni scenario eziologico, la diagnosi precoce attraverso programmi di sorveglianza dei pazienti a rischio è l'unica possibilità di ottenere una cura dell'HCC¹⁰⁻¹². Purtroppo, solo una minoranza di pazienti con HCC raggiunge l'obiettivo di una diagnosi precoce, mentre la maggioranza dei pazienti con malattie epatiche croniche a rischio di HCC è esclusa da programmi di sorveglianza. Indipendentemente dall'eziologia, i pazienti con cirrosi rappresentano la popolazione target ideale per la sorveglianza¹³⁻¹⁶, mentre le società AASLD, EASL e JHS includono nello screening anche pazienti non cirrotici con epatite virale cronica, ma con alcune differenze (tabella 2). Le linee-guida europee (EASL-EORTC) estendono la sorveglianza a tutti i pazienti con epatite cronica B e ai pazienti con epatite cronica C e fibrosi avanzata in stadio 3, in accordo alla classificazione METAVIR. In una meta-analisi di 23 studi nei pazienti con cirrosi, la sorveglianza per HCC ha comportato una riduzione del 23% della mortalità a 3 anni¹⁷.

Tabella 1. Fattori di rischio per HCC in relazione alla distribuzione geografica⁷.

Fattori di rischio	Europa / US	Giappone	Africa
Virus epatite B	22 (4-58)	20 (18-44)	60 (40-90)
Virus epatite C virus	60 (12-72)	63 (48-94)	20 (9-56)
Alcol	45 (8-57)	20 (15-33)	- (11-41)
Tabacco	12 (0-14)	40 (9-51)	22 -
Aflatossina	Limitata esposizione	Limitata esposizione	Alta esposizione
Altro	< 5	-	< 5

Tabella 2. Linee guida delle principali società scientifiche per lo studio delle malattie epatiche.

Strategia	AASLD 2010 ¹⁴	APASL 2010 ¹⁵	JHS 2011 ¹⁶	EASL-EORTC 2012 ¹³
Popolazione target	Cirrosi, CHB B NAFLD	Cirrosi virale	Super-alto-rischio: Cirrosi virale Alto rischio: Epatite virale cronica non cirrotica	Cirrosi, HBV HCV F3
Modalità di screening	Ecografia addome	Ecografia addome + AFP	Ecografia addome + AFP/AFP-L3/PIVKA-II	Ecografia addome
Opzionale CT/MRI	No	Sì	Sì	No
Marker sierologici	No	Sì	Sì	No
Intervallo di screening	6	6	Super-alto-rischio: 3-4 Alto-rischio: 6	6
Diagnosi radiologica	CT, MRI >1 cm Ø	CE-US, CT, MRI Qualunque Ø	CE-US, CT, MRI Qualunque Ø	CT, MRI >1 cm Ø (cirrosi)

DIAGNOSI

Come regola generale, una lesione identificata come nodulo epatico in fegato cirrotico in corso di sorveglianza ecografica deve essere considerata una possibile lesione pre-neoplastica o un HCC, e deve essere studiata di conseguenza. Accanto alla diagnosi istologica, le linee-guida internazionali considerano prioritaria la possibilità di diagnosi radiologica. Nei pazienti cirrotici o con epatite cronica B, la comparsa in sorveglianza di un nuovo nodulo epatico è diagnosticato HCC se è presente rapida e omogenea captazione di mezzo di contrasto (mdc) in fase arteriosa (*wash-in*), seguito da rapida dismissione in fase venosa/*wash-out*, rispetto al parenchima circostante (figura 1)¹³.

Nei pazienti con diagnosi radiologica incerta, la conferma è fornita dall'esame microistologico mediante biopsia del nodulo eseguita con un ago sottile (19-21 gauge). In alcuni pazienti la distinzione tra carcinoma precoce e nodulo displastico ad alto grado può essere difficile, ed è aiutata dall'utilizzo di marker istologici rilevabili con tecnica di immunoistochimica, quali il GPC3, HSP70, GS, CHC, che combinati tra

loro permettono la diagnosi di HCC con specificità prossima al 100%¹⁸ (tabella 3). Purtroppo, la sensibilità della diagnosi immunoistochimica è solo del 50%. Queste tecniche stanno entrando a far parte della comune pratica clinica, almeno nei centri di riferimento terziari, mentre sono ancora confinati alla ricerca studi di amplificazione genica e la ricerca di firma molecolare del tumore¹⁹⁻²³.

STADIAZIONE

L'esito del trattamento dell'HCC è condizionato dalla corretta stadiazione del paziente, poiché in passato molti fallimenti terapeutici sono da ascrivere a una difettosa selezione dei pazienti.

Una stadiazione clinicamente efficiente deve stratificare i pazienti in termini prognostici e deve indirizzare la scelta terapeutica più opportuna. A tal fine, pertanto, la stadiazione non solo deve misurare numero e dimensioni dei noduli, infiltrazione vascolare e diffusione extraepatica, ma deve anche valutare la funzione epatica residua e le condizioni cliniche generali, tutte variabili che influenzano la prognosi e la

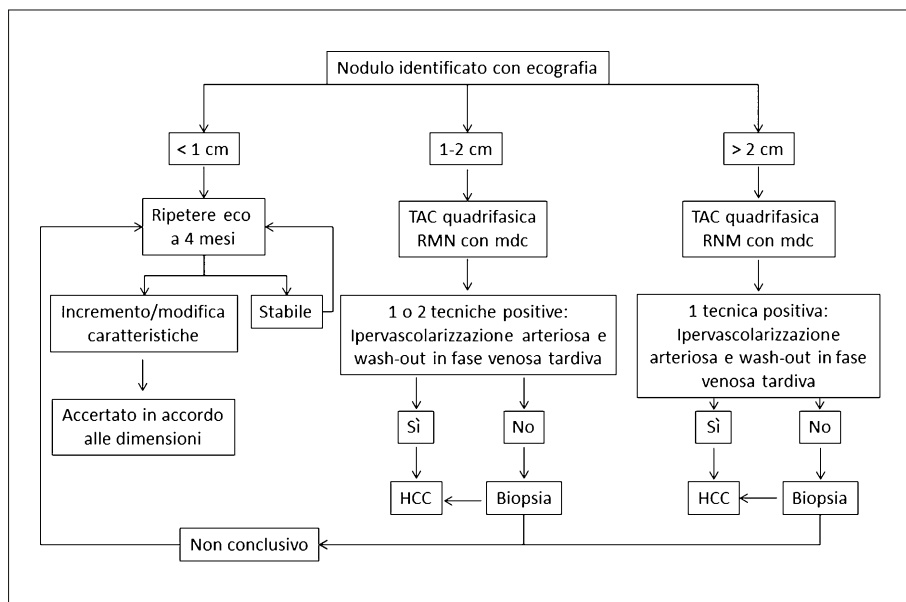


Figura 1. Diagnosi del carcinoma epatocellulare in accordo alle raccomandazioni EASL-EORTC¹³.

Tabella 3. L'importanza della biopsia epatica per discriminare tra carcinoma epatocellulare precoce e nodulo displastico ad alto grado (HGDN).

Approccio diagnostico		Eziologia	HGDN vs HCC	Ref.
Istologia	Reticulina	HBV/HCV	Stromal invasion (-) vs (+)	Kojiro et al. ¹⁹
Immuno-istochimica	GPC3, HSP70, GS, CHC	Misto	Almeno 2: 50% sens. 100% spec.	Di Tommaso et al. ¹⁸
PCR	13 genes GPC-3 survivin LYVE-1	Misto HCV	98% accuratezza 94% accuratezza	Paradis et al. ²⁰ Llovet et al. ²²
Microarray	120 genes 93 genes	HBV HCV	100% accuratezza 100% accuratezza	Nam et al. ²⁷ Wurmbach et al. ²³

scelta terapeutica. La classificazione attualmente più efficace è quella proposta dal gruppo di Barcellona (BCLC), capace di stratificare i pazienti con HCC in termini sia di prognosi sia di scelta terapeutica ideale²⁴ (tabella 4).

TRATTAMENTO

Le raccomandazioni delle società scientifiche in Europa e negli Stati Uniti sono riportate in figura 2²⁴. Le opzioni terapeutiche proposte in base alle prove cliniche sono strettamente correlate allo stadio di malattia. Queste raccomandazioni sono in vigore da circa 10 anni, ma la loro applicazione clinica è stata disattesa in circa il 40% dei casi, principalmente per la presenza di variabili non incluse nell’algoritmo decisionale. Queste variabili, quali localizzazione della neoplasia, presenza di comorbidità, età del paziente, disponibilità di risorse ed esperienza locale, influenzano significativamente la scelta terapeutica. La diffusione della pratica di condividere la scelta terapeutica in ambito multidisciplinare (MDT), nel corso di riunioni che coinvolgono l’epatologo, il chirurgo, il radiologo interventista e l’oncologo, facilita l’adozione

di scelte terapeutiche non contemplate nelle raccomandazioni ed è esitato in un significativo incremento della sopravvivenza a un anno dal 47% al 64%²⁵.

Problemi irrisolti e prospettive

Nel prossimo futuro la gestione dell’HCC potrebbe essere migliorata da una più attenta stratificazione della popolazione a rischio da sottoporre a sorveglianza, utilizzando la tipizzazione genica, la possibilità di individuare criteri di downstaging del tumore che privilegino il beneficio atteso dal trapianto piuttosto che semplici criteri legati alle caratteristiche del paziente e del tumore, fornendo alternative al trapianto che garantiscano ottimale sopravvivenza. Tutto questo potrebbe essere facilitato dallo sviluppo di trattamenti sistemici personalizzati in base alle caratteristiche biologiche della neoplasia e della ridefinizione degli end-point più appropriati per valutare il beneficio delle strategie diagnostiche e terapeutiche utilizzate. Ancora da definire è anche l’impatto che avranno i nuovi trattamenti con agenti antivirali diretti per la cura dell’infezione da virus dell’epatite C (HCV), in termini di riduzione del rischio di recidiva

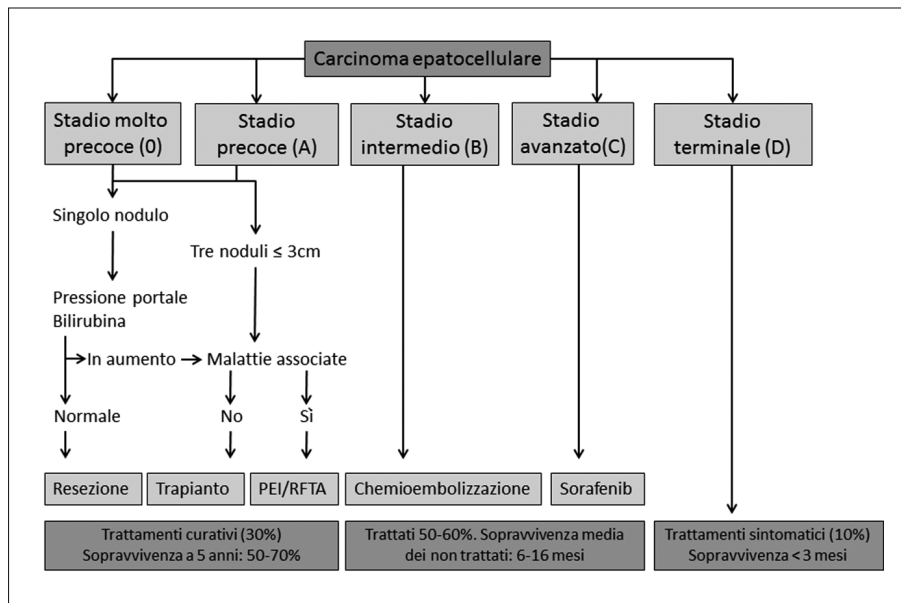


Figura 2. Strategia terapeutica del carcinoma epatocellulare in accordo ai dati basati sulla evidenza e alla classificazione BCLC²³.

Tabella 4. Classificazione BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) del carcinoma epatocellulare²⁴.

Stadio BCLC	Performance status	Numero e diametro dei noduli tumorali e invasività	Child-Pugh	Sopravvivenza attesa
0 – molto precoce	0	Singolo < 2cm	A	80-90% a 5 anni
A – precoce	0	Singolo o ≤ 3 noduli < 3 cm	A e B	40-70% a 5 anni
B – intermedio	0	Largo e multinodulare	A e B	16 mesi
C – avanzato	1-2	Invasione vascolare o metastasi extraepatiche	A e B	6 mesi
D – terminale	3-4	Qualunque	C	< 3 mesi

della neoplasia, una volta ottenuti la risposta terapeutica completa e l'ampliamento dell'offerta terapeutica del tumore, una volta eliminato il virus.

PREDITTORI DI RISCHIO E SORVEGLIANZA

Numerosi studi di espressione e tipizzazione genomica dell'HCC hanno tentato di identificare nuovi predittori della comparsa di HCC. Il rischio di comparsa di HCC è stato associato ad alterazioni geniche che interessano lo stress ossidativo e processi di detossificazione, il metabolismo del ferro, i sistemi infiammatori mediati dalle citochine, dalle chemochine, la sintesi e riparazione del DNA, le mutazioni somatiche²⁶. In particolare, il rischio è stato associato a polimorfismi genici di EGF 61*G (rs4444903), MPO-463*G (rs2333227), CAT-262*C (rs1001179), della telomerasi inversa e del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) quest'ultima presente nei macronodi pre-tumorali e nel carcinoma precoce, suggerendo che queste mutazioni possono identificare i pazienti destinati a sviluppare HCC²⁷. Nei pazienti con cirrosi HCV-correlata, una firma molecolare di 186 geni identifica pazienti a prognosi sfavorevole e a più elevato rischio di sviluppare HCC (HR 2,65, C.I. 1,28-5,51, p=0,009)²⁸. Nonostante queste numerose evidenze e la disponibilità di inibitori EGFR, farmaci che potenzialmente potrebbero essere testati come strategie di chemioprevenzione, questi risultati non sono ancora stati validati in studi prospettici.

Mutazioni del promotore TERT sono considerate importanti driver del rischio di HCC in quanto sono state identificate nel 6% dei noduli displastici ad alto grado (HGDNs), nel 19% dei noduli displastici a basso grado (LGDNs), nel 61% dei piccoli HCC (eHCCs) e nel 42% di tutti gli HCC, incrementando rapidamente durante le diverse fasi della trasformazione delle lesioni precancerose in HCC su cirrosi²⁹. In uno studio sono stati identificati 161 geni driver putativi associati con 11 percorsi ricorrentemente alterati, che coinvolgono mutazioni geniche correlate a fattori di rischio e centrate su CTNNB1 (alcol), TP53 (virus dell'epatite B, HBV) e AXIN1³⁰. Il fatto che nel 28% dei tumori fossero presenti alterazioni genetiche di possibile utilizzo clinico rafforza l'interesse per lo sviluppo di tecniche che aiutano a selezionare pazienti a maggior rischio di sviluppare HCC, su cui concentrare le risorse disponibili.

Ben più datata è la ricerca delle variabili cliniche che combinate tra loro permettono di identificare pazienti a maggior rischio di sviluppare HCC³¹, ma purtroppo quasi nessuno dei modelli sino a oggi costruiti è stato validato. Un solo studio³² ha fornito strumenti per l'applicabilità clinica, suggerendo quali pazienti sottoporre a sorveglianza. Ancora agli albori sono gli studi di caratterizzazione biologica dell'HCC che insorge in pazienti con steatoepatite non alcolica (NAFLD), visto l'interesse per la prevalenza di obesità e disturbi metabolici accompagnati al rischio di HCC, soprattutto nei pazienti non cirrotici. In questi

pazienti manca tutt'oggi l'individuazione di fattori clinici e/o molecolari predisponenti la progressione ad HCC in grado di identificare tra i molti pazienti con steatosi epatica, quelli a rischio di malattia evolutiva, che necessitano di sorveglianza.

Una fonte di continuo dibattito è l'utilizzo dell'alfa-fetoproteina (AFP) sierica come predittore di HCC, marcatore che in effetti è stato rimosso dalle linee-guida internazionali per la scadente sensibilità e specificità. Questo test potrebbe tuttavia rinascere a nuova vita nel monitoraggio di pazienti con epatite cronica virale trattati con successo con farmaci antivirali, dove AFP sembra avere elevata specificità per la diagnosi di HCC, significativamente superiore a quella riscontrata nei pazienti viremici. Il vero problema della sorveglianza tuttavia sono i bassi tassi di accesso dei pazienti a rischio di HCC. Questo problema è maggiormente sentito negli Stati Uniti, dove solo il 17% dei pazienti a rischio è sottoposto a sorveglianza regolare e il 38% a sorveglianza occasionale, con maggiore diffusione negli ospedali accademici ove è applicata regolarmente nel 30% rispetto al 17% delle rimanenti categorie mediche che includono medici di medicina generale e ospedali non accademici³³.

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Resezione e trapianto ortotopico di fegato sono associati a una sopravvivenza a 5 anni del 60-80% in pazienti ben selezionati e competono come prima linea di trattamento in pazienti con tumore precoce e funzione epatica ben conservata. La scelta dipende, oltre che dall'effettiva indicazione clinica, da altre variabili che influenzano la scelta terapeutica come le risorse disponibili, in quanto solo un terzo dei pazienti potenzialmente candidati al trapianto di fegato (liver transplantation - LT) riceve tale trattamento; i criteri di selezione per il trapianto; il downstaging della neoplasia, inteso come vero beneficio per il paziente, piuttosto che semplice strumento di selezione dei candidati è la storia naturale del paziente trapiantato, incluso il trattamento della recidiva tumorale. I concetti di urgenza, utilità e beneficio atteso per il paziente trapiantato sono prioritari nel processo decisionale e implicano una convergenza di opinioni per decidere la migliore terapia da proporre al paziente, laddove i pazienti con cirrosi avanzata senza HCC competono per ricevere l'organo donato. In questo contesto, si colloca un nuovo criterio di accesso e di priorità al trapianto epatico per HCC proposto recentemente³⁴, che considera tutte le variabili sopra menzionate. In mancanza di una solida caratterizzazione biologica della neoplasia che predichi la storia naturale post-LT, rimane da definire quali siano i limiti per considerare trapiantabili i pazienti con HCC. Attualmente tale limite è definito in modo non univoco con criteri che combinano tra loro numero e diametro dei noduli e valori di AFP, tempo di attesa per il trapianto²⁶ (tabella 5). Rimane inoltre da stabilire quale sia l'impatto della scelta di considerare trapiantabili i pa-

Tabella 5. Criteri di selezione per il trapianto di fegato per pazienti con carcinoma epatocellulare²⁶.

Criterio	Definizione
Milano (MC)	Nodulo singolo ≤ 5 cm Sino a 3 noduli ≤ 3 cm Assenza di invasione vascolare
UCSF	Nodulo singolo $\leq 6,5$ cm Sino a 3 noduli $\leq 4,5$ cm Somma totale del diametro dei noduli ≤ 8 cm
Up-to-7	Somma del diametro (cm) e numero di noduli ≤ 7 Assenza di invasione vascolare
TTV+AFP	Qualunque nodulo sino a un volume totale tumore la (TTV) ≤ 115 cm ³ AFP ≤ 400 ng/mL
Milano + AFP	Sistema di punteggio basato sul numero dei noduli, diametro del nodulo maggiore, AFP al momento dell'inserimento in lista di attesa per trapianto (<100 ; $100-1000$; >1000 ng/mL)

zienti che rientrano nei criteri dopo downstaging, in relazione alla storia naturale del paziente trapiantato, agli anni di vita guadagnati rispetto ad altri trattamenti e all'impiego di risorse disponibili.

In questo contesto è ancora incerto quale sia il migliore trattamento per ottenere il downstaging della neoplasia pre-LT e/o la terapia ponte al LT in pazienti che rientrano nei criteri di trapiantabilità. L'ablazione locoregionale è l'opzione terapeutica attualmente utilizzata a questo scopo, in assenza di studi controllati e randomizzati che dimostrino la superiorità di un approccio verso l'altro (chemoembolizzazione vs radiofrequenza).

TRATTAMENTI ABLATIVI LOCOREGIONALI

Il trattamento con radiofrequenza (RFTA) permette una sopravvivenza dei pazienti con HCC con nodulo unico <3 cm analoga alla resezione chirurgica. La combinazione di RFTA con chemoembolizzazione è stata suggerita incrementare la sopravvivenza^{35,36}. Tuttavia, questi studi non sono conclusivi in quanto la selezione dei pazienti arruolati è subottimale. È quindi necessario condurre studi focalizzati su popolazione di pazienti ben selezionati, per identificare quali categorie di pazienti possano beneficiare di un approccio combinato.

CHEMOEMBOLIZZAZIONE (TACE)

La TACE difetta di standardizzazione, poiché è eseguita mediante infusione di lipiodol, antracicline e sostanze embolizzanti, quali lo spongostan, oppure mediante infusione di microsfere caricate con epirubicina (DC-Beads) o altre microsfere di diametro

variabile. Il trattamento può essere eseguito a intervalli fissi e per un numero prefissato di cicli o "à la demande", ripetuto cioè sino a ottenere la completa devascularizzazione del tumore. La valutazione della risposta al trattamento è abitualmente eseguita con TAC o RMN, ma nel caso di TACE eseguita con lipiodol e risposta valutata con TAC l'interferenza del lipiodol radiopaco con lo studio radiologico non permette accurata valutazione della vascolarizzazione residua del nodulo. L'intersecarsi di queste variabili rende difficile il confronto dei risultati ottenuti e sottolinea ulteriormente la necessità di standardizzazione.

NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE

Il trattamento con radioembolizzazione (TARE) emerge come nuova opzione terapeutica in pazienti con epatocarcinoma avanzato o con tumore intermedio associato a trombosi portale segmentaria. Infatti, l'embolizzazione non occlusiva delle arterie afferenti la neoplasia, mediante microsfere contenenti Yttrio-90 o Iodio-131, offre un trattamento anche ai pazienti con trombosi portale neoplastica. Il trattamento non è ancora validato nei pazienti con HCC avanzato, dove risulta una sopravvivenza mediana di 15 mesi in pazienti con Child A-B7, con effetti collaterali limitati nei primi 6 mesi di follow-up³⁷. Studi prospettici e randomizzati che confrontano TARE e sorafenib in pazienti con Child A e trombosi portale neoplastica avanzata sono in corso, ma i risultati non ancora disponibili, eccetto il fallimento dello studio randomizzato competitivo effettuato nella Northwestern University di Chicago (Salem, Personal Communications, Doha 2016 Hepatocellular Carcinoma Conference).

TRATTAMENTO SISTEMICO

Numerose molecole sono state proposte e sperimentate senza successo (a eccezione di sorafenib) in studi di prima e seconda linea di trattamento, nella quasi totalità dei casi in pazienti con HCC avanzato (tabella 6). Tutti i trattamenti personalizzati, basati sulla caratterizzazione biologica della neoplasia, così come i trattamenti di seconda linea, dopo progressione o intolleranza al sorafenib sono invece falliti. Va sottolineato che il disegno di molti studi potrebbe essere imperfetto, come suggerito dallo studio randomizzato tivantinib verso placebo, che ha fallito nel dimostrare un miglioramento della risposta nell'intera coorte di pazienti mentre nella sottoanalisi limitata ai soli pazienti con iper-espressione di CMET³⁸ esso ha dimostrato una sopravvivenza significativamente superiore nei pazienti trattati con tivantinib. Questo suggerisce per il futuro il disegno di studi focalizzati sulla risposta in relazione alle modifiche geniche rilevate nei pazienti in studio.

Tabella 6. Studi randomizzati di fase III in pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato³¹.

Farmaco in studio	Autore	Anno	Schema di Trattamento	n. pazienti	Sopravvivenza (mesi)	p
Trattamento di Prima Linea						
Sorafenib+erlotinib	Zhu et al.	2012	Sorafenib+erlotinib vs sorafenib	362/358	9,5 vs 8,5	NS
Linifanib	Cainap et al.	2012	Linifanib vs sorafenib	514/521	9,1 vs 9,8	NS
Sunitinib	Cheng et al.	2013	Sunitinib vs sorafenib	530/544	7,9 vs 10,2	NS
Brivanib	Johnson et al.	2013	Brivanib vs sorafenib	577/578	9,5 vs 9,9	NS
FOLFOX-4	Qin et al.	2013	FOLFOX-4 vs doxorubicin	184/187	6,4 vs 4,9	NS
Trattamento di Seconda Linea						
Brivanib	Llovet et al.	2013	Brivanib vs placebo	263/132	9,4 vs 8,2	NS
Everolimus	Zhu et al.	2014	Everolimus vs placebo	362/184	7,6 vs 7,3	NS
Ramucirumab	Zhu et al.	2014	Ramucirumab vs placebo	283/282	9,2 vs 7,6	NS

Modificato da Bruix et al., *Gastroenterology* 2016, in stampa.

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA

L'estensione della necrosi tumorale post-trattamento è di fondamentale importanza nell'indirizzare l'algoritmo terapeutico. Il criterio attualmente utilizzato è il mRECIST, che valuta l'area vitale di tumore post-trattamento³⁹. Tuttavia, tale valutazione è generalmente ottenuta con CT o RMN che quantifica l'area vitale residua misurata in due dimensioni, senza tuttavia valutare il volume vitale residuo, fattore che invece correla con la sopravvivenza. È quindi auspicabile un raffinamento dei parametri clinici di valutazione della risposta. Anche la tipologia della risposta ha una rilevanza prognostica. Nei pazienti con HCC avanzati, trattati con sorafenib, è stato recentemente dimostrato che la progressione di malattia non deve essere valutata solo in termini di mRECIST, ma anche in termini di tipo di progressione, registrando una sopravvivenza minore nei pazienti con comparsa di invasione vascolare neoplastica o di localizzazioni extra-epatiche⁴⁰.

PREDITTORI DEL RISCHIO DI RECIDIVA

Uno dei principali problemi che affliggono il trattamento potenzialmente curativo dell'HCC è il rischio di recidiva. Il tessuto tumorale e quello peritumorale possono fornire informazioni in tal senso, poiché la maggior parte delle recidive tumorali non è metastasi del tumore originale, ma tumori che insorgono de-

novo nel background della cirrosi^{13,41}. La tipizzazione genica del fegato circostante la neoplasia permette di identificare una malattia epatica più avanzata o con rischio oncogenico maggiore. Il signalling interleukina (IL) mediato, ottenuto nel tessuto tumorale e peritumorale del topo, è coinvolto nel processo di carcinogenesi e l'inibizione dell'attività della IL-6 riduce il rischio di sviluppare HCC, offrendosi come potenziale approccio di chemioprevenzione. La tipizzazione di 163 geni del tessuto peritumorale identifica il rischio di recidiva in pazienti sottoposti a resezione e iniziale risposta radiologica completa⁴², laddove una firma genica predice il rischio di microinvasione vascolare, noto fattore di rischio per recidiva dell'HCC. Tutti questi studi, tuttavia, hanno un limitato valore predittivo, che non permette di utilizzare tali marcatori nella pratica clinica.

TRATTAMENTO ANTIVIRALE

La possibilità di una risposta virologica, sostenuta (SVR) nella quasi totalità dei pazienti con epatite cronica C mediante antivirali diretti, apre nuovi scenari che potrebbero influenzare il trattamento dell'HCC associato a epatite C. La significativa associazione tra riduzione della pressione portale superiore al 20%, il miglioramento dell'istologia epatica e della sopravvivenza, in relazione alla risposta antivirale⁴³, unitamente alla conferma della rilevanza dell'ipertensione portale quale predittore sfavorevole di sopravvivenza,

aprono nuovi scenari nella cura di HCC con resezione⁴⁴. Il trattamento DAA ha permesso la regressione a Child A del 40% (72/180) dei pazienti con Child B e del 12% dei pazienti con Child C, mentre il 64% (43/67) è regredita a Child B⁴⁵. Analogamente, il trattamento con ledipasvir/sofosbuvir ha permesso la regressione della classe di Child nel 70% di 160 pazienti cirrotici con Child B o C⁴⁶, suggerendo che tali cambiamenti possono avere un notevole impatto sulla gestione dei pazienti con HCC insorto in cirrosi HCV correlata. Analogamente, nei pazienti con cirrosi HBV correlata, la soppressione della replicazione virale ha permesso una significativa riduzione dell'ipertensione portale, come documentato in pazienti trattati con lamivudina⁴⁷ e nei pazienti trattati a lungo termine con NUCs, entecavir o tenofovir⁴⁸.

Direzioni future

Le raccomandazioni EASL-EORT suggeriscono: 1) lo sviluppo clinico di nuovi farmaci e di farmaci con target specifici, quali Wnt/ β -catenina, Hedgehog/GLI, Notch e ERK, oltre che di migliorare i modelli su cui eseguire i test pre-clinici di nuovi farmaci; 2) di individuare biomarcatori prognostici da utilizzare in tutte le fasi della malattia nel siero (AFP, Ang2, VEGF) e nel tessuto (firma genetica, EpCAM, G3-proliferazione, miR26); 3) di disegnare correttamente studi clinici per: terapia adiuvante dopo trattamenti curativi, terapie per prevenire l'uscita dalla lista d'attesa per trapianto epatico e strategie di downstaging, combinazioni di trattamento locoregionale con terapie sistemiche, individuare le combinazioni di terapie mirate sistemiche, terapie di seconda linea, trattamento con radioembolizzazione, ricerca di strumenti per la valutazione della qualità della vita negli studi clinici, identificazione e validazione di biomarcatori predittivi della risposta a trattamenti sistemici, l'inserimento sistematico della analisi costi-benefici in studi clinici¹³.

Conclusioni

In sintesi, negli ultimi decenni l'HCC da neoplasia a evoluzione quasi sempre fatale è diventata patologia prevenibile, diagnosticabile in fase precoce e trattabile con efficacia. Non vi è dubbio che la diffusione delle raccomandazioni internazionali ha concorso in modo fondamentale a questi risultati, anche se esistono discrepanze tra linee-guida di diverse società scientifiche e non c'è completa aderenza alle linee-guida da parte dei medici. Questo riflette da un lato carenza di studi clinici adeguati e dall'altro complessità della patologia che insorge in larga maggioranza su fegato cirrotico, rendendo frequentemente necessaria la personalizzazione della scelta terapeutica. L'estensione dei programmi di sorveglianza e la personalizzazione della cura, in accordo a raccomandazioni sempre più raffinate, permetteranno un'ottimizzazione della gestione della patologia tumorale, mentre l'eradicazio-

ne o la soppressione dell'infezione virale permettono un ulteriore miglioramento nel controllo e nel trattamento della neoplasia.

Conflitto di interessi: Massimo Colombo - Grant and research support: BMS, Gilead Science; Advisory committees: Merck, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Science, Tibotec, Vertex, Janssen Cilag, Achillion, Lundbeck, GSK, GenSpera, AbbVie, AlfaWasserman, Jennerex; Speaking and teaching: Tibotec, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Science, Vertex, Merck, Janssen, Sanofi, AbbVie. Angelo Sangiovanni - Speaking and teaching: Bayer, Novartis, AbbVie, Gilead; Advisory board: Terumo.

Bibliografia

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-86.
2. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer* 2007; 97: 1005-8.
3. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460-8.
4. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011; 54: 463-71.
5. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-14.
6. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008; 122: 155-64.
7. Bosch FX, Ribes J. The epidemiology of primary liver cancer: global epidemiology. In: Tabor E (ed). *Viruses and Cancer*. Amsterdam: Elsevier, 2002.
8. IARC. <<http://www-dep.iarc.fr/>>; 2011 [accessed 01.11.11].
9. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-50.
10. Altekruse SF, McGlynn KA, Dickie LA, Kleiner DE. Hepatocellular carcinoma confirmation, treatment, and survival in surveillance, epidemiology, and end results registries, 1992-2008. *Hepatology* 2012; 55: 476-82.
11. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-43.
12. Kim WR, Gores GJ, Benson JT, Thernau TM, Melton LJ. Mortality and hospital utilization for hepatocellular carcinoma in the United States. *Gastroenterology* 2005; 129: 486-93.
13. European Association for the Study of the Liver, European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
14. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
15. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2010; 4: 439-74.
16. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al.; HCC Expert Panel of Japan Society of Hepatology. HCC Expert Panel of Japan Society of Hepatology: management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis* 2011; 29: 339-64.

17. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11: e1001624.
18. Di Tommaso L, Destro A, Fabbris V, et al. Diagnostic accuracy of clathrin heavy chain staining in a marker panel for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011; 53: 1549-57.
19. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Sem Liver Dis* 2005; 25: 133-42.
20. Paradis V, Bièche I, Dargère D, et al. Molecular profiling of hepatocellular carcinomas (HCC) using a large-scale real-time RT-PCR approach: determination of a molecular diagnostic index. *Am J Pathol* 2003; 163: 733-41.
21. Paradis V, Degos F, Dargère D, et al. Identification of a new marker of hepatocellular carcinoma by serum protein profiling of patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2005; 41: 40-7.
22. Llovet JM, Chen Y, Wurmbach E, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1758-67.
23. Wurmbach E, Chen YB, Khitrov G, et al. Genome-wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007; 45: 938-47.
24. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 61-74.
25. Yopp AC, Ostapoff KT, Singal AG, et al. Association of the establishment of multidisciplinary (MDC) hepatocellular carcinoma (HCC) clinic with clinical outcome. *J Clin Oncol* 2013; 31: 332.
26. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut* 2014; 63: 844-55.
27. Nam SW, Park JY, Ramasamy A, et al. Molecular changes from dysplastic nodule to hepatocellular carcinoma through gene expression profiling. *Hepatology* 2005; 42: 809-18.
28. Hoshida Y, Villanueva A, Sangiovanni A, et al. Prognostic gene expression signature for patients with hepatitis C-related early-stage cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1024-30.
29. Nault JC, Calderaro J, Di Tommaso L, et al. Telomerase reverse transcriptase promoter mutation is an early somatic genetic alteration in the transformation of premalignant nodules in hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Hepatology* 2014; 60: 1983-92.
30. Schulze K, Imbeaud S, Letouzé E, et al. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet* 2015; 47: 505-11.
31. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016 Jan 12. pii: S0016-5085(16)00007-X.
32. Hung YC, Lin CL, Liu CJ, et al. Development of risk scoring system for stratifying population for hepatocellular carcinoma screening. *Hepatology* 2015; 61: 1934-44.
33. Davila JA, Henderson L, Kramer JR, et al. Utilization of surveillance for hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-infected veterans in the United States. *Ann Intern Med* 2011; 154: 85-93.
34. Mazzaferro V. Squaring the circle of selection and allocation in liver transplantation for HCC: An adaptive approach. *Hepatology* 2016; 63: 1707-17.
35. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52: 762-73.
36. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 426-32.
37. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013; 57: 1826-37.
38. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 55-63.
39. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52-60.
40. Reig M, Rimola J, Torres F, et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: rationale for second-line trial design. *Hepatology* 2013; 58: 2023-31.
41. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991; 214: 114-7.
42. Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 1995-2004.
43. Roberts S, Gordon A, McLean C, et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 932-7.
44. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015; 61: 526-36.
45. Gane EJ, Manns MP, McCaughan G, et al. High efficacy of ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin in patients with decompensated cirrhosis or liver transplantation and HCV infection: combined efficacy from the SOLAR-1 and SOLAR-2 trials. Poster session presented at the Liver Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2015 Nov 13-17; San Francisco, CA.
46. Flamm SL, Everson GT, Charlton M, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology* 2014; 60: 320A.
47. Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension. *J Hepatol* 2009; 51: 468-74.
48. Lampertico P, Invernizzi F, Viganò M, et al. The long-term benefits of nucleos(t)ide analogs in compensated HBV cirrhotic patients with no or small esophageal varices: a 12-year prospective cohort study. *J Hepatol* 2015; 63: 1118-25.

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Massimo Colombo
Unità Operativa di Gastroenterologia ed Epatologia
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Università di Milano
Via Francesco Sforza 35
20122 Milano
E-mail: massimo.colombo@unimi.it