

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE BIOMEDICHE: FISILOGIA APPLICATA E
FISIOPATOLOGIA**

Ciclo XXIV

**Settore Concorsuale di afferenza: 06/B1
Settore Scientifico disciplinare: MED09**

TITOLO TESI

**CAMBIAMENTI DELLO SCENARIO EPIDEMIOLOGICO E
CLINICO DELL'EPATOCARINOMA IN ITALIA
NELL'ULTIMO VENTENNIO**

Presentata da: Dott.ssa Valentina Santi

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Lucio Ildebrando Cocco

Prof. Franco Trevisani

Esame finale anno 2012

Indice

<u>INTRODUZIONE</u>	4
<u>PAZIENTI E METODI</u>	6
PAZIENTI	6
EZIOLOGIA E MODALITÀ DI DIAGNOSI DELL'EPATOPATIA	7
MODALITÀ DI DIAGNOSI DELL'HCC	8
DIAGNOSI E STADIAZIONE DELL'HCC	9
TRATTAMENTI	10
ANALISI STATISTICHE	10
ETICA	11
<u>RISULTATI</u>	12
CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE, EZIOLOGIA E GRADO DELL'EPATOPATIA	12
MODALITÀ DI DIAGNOSI DI HCC	12
CARATTERISTICHE DEL TUMORE	13
TRATTAMENTI	14
SOPRAVVIVENZA	14
<u>DISCUSSIONE</u>	16
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	21
<u>TABELLE</u>	25
<u>FIGURE</u>	32

Introduzione

Il carcinoma epatocellulare o epatocarcinoma (HCC) rappresenta la terza causa di morte per tumore nonché la principale causa di mortalità nei pazienti con cirrosi epatica [1]. La maggior parte degli HCC insorgono nel contesto di un fegato cirrotico [2] e, su scala mondiale, il 75-80% di questi tumori sono correlati a infezioni croniche da virus dell'epatite B (HBV) o dell'epatite C (HCV) [3]. L'infezione da HBV rappresenta il principale fattore di rischio nel mondo, sebbene il suo impatto sia in declino in molti paesi endemici grazie alle campagne di vaccinazione [4]. Per contro, il ruolo dell'infezione da HCV sta crescendo in quelle aree geografiche con una bassa incidenza di HCC, come gli Stati Uniti e il Nord Europa, soprattutto a causa del crescente abuso di droghe per via endovenosa e del pregresso utilizzo di prodotti ematici contaminati [5]. Inoltre, nei Paesi sviluppati, un numero sempre crescente di HCC è ascrivibile all'abuso di bevande alcoliche e a disordini metabolici [2].

La sola possibilità per migliorare la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con HCC è quella di diagnosticare il tumore ad uno stadio precoce, quando è ancora possibile applicare terapie curative o quantomeno efficaci, come già dimostrato da uno studio randomizzato in pazienti portatori dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) [6] e come suggerito da molti studi di coorte nei pazienti cirrotici [7-10]. Questo risultato diviene possibile e realistico nel momento in cui nella pratica clinica viene implementato l'utilizzo di un regolare programma di sorveglianza nei pazienti a rischio, come raccomandato dalle linee guida nazionali ed internazionali [11-13]. Infine, ci si aspetta che il grande sforzo fatto negli ultimi anni per standardizzare e migliorare i trattamenti per l'HCC possa produrre effetti benefici sulla prognosi dei pazienti trattabili [14].

Sulle base di queste premesse, ci si può aspettare che lo scenario clinico dell'epatocarcinoma possa essere cambiato nel tempo in molti aree sviluppate nel mondo, compreso il Sud Europa.

Questo studio si propone di valutare se e come i fattori di rischio, le modalità di diagnosi, le caratteristiche cliniche, l'approccio terapeutico e la sopravvivenza dei pazienti con HCC possano essere cambiati negli ultimi due decenni in Italia.

Pazienti e metodi

Pazienti

Abbiamo condotto uno studio multicentrico retrospettivo analizzando il database ITA.LI.CA (acronimo di ITALian LIver CAncer), che comprende attualmente i dati relativi a 3027 pazienti affetti da HCC, reclutati consecutivamente dal Gennaio 1987 al Dicembre 2008 in 11 centri medici italiani. Tali dati vengono raccolti prospettivamente e aggiornati ogni 2 anni. Dopo la raccolta dei dati da parte di ogni singolo centro, la pertinenza delle informazioni ottenute viene verificata dal coordinatore del database (Prof. Franco Trevisani). Prima di effettuare elaborazioni statistiche, qualora si rendano necessari chiarimenti o informazioni addizionali, i dati vengono rinviati ai centri di provenienza.

Per gli scopi di questo studio, abbiamo incluso tutti i pazienti ad eccezione di 37 (1.2%) in cui l'anno di diagnosi dell'HCC non era riportato. I dati relativi alle variabili sotto elencate erano presenti in almeno l'80% dei casi e quindi tali variabili sono state incluse nell'analisi:

- Età;
- Sesso;
- Eziologia dell'epatopatia;
- Classe di Child-Pugh (C-P);
- Modalità di diagnosi dell'HCC;
- Intervallo di sorveglianza;
- Conferma istologica della diagnosi di HCC;
- Livelli sierici dell' α -fetoproteina (AFP);
- Caratteristiche e stadio del tumore;
- Trattamento principale;
- Sopravvivenza.

Sulla base dell'anno di diagnosi del tumore, i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi:

- *Gruppo 1 (G1)*: comprendente 760 (25.1%) pazienti in cui la diagnosi di HCC è stata effettuata nel periodo 1987-1996;
- *Gruppo 2 (G2)*: comprendente 856 (28.3%) pazienti in cui la diagnosi di HCC è stata effettuata nel periodo 1997-2001;
- *Gruppo 3 (G3)*: comprendente 1374 (45.4%) pazienti in cui la diagnosi di HCC è stata effettuata nel periodo 2002-2008.

Questi periodi sono stati identificati tenendo conto delle date di quelle che sono state due “pietre miliari” nella gestione dell'HCC, ovvero la pubblicazione dei “criteri di Milano” [15] nel 1996 – che hanno riaperto le porte del trapianto di fegato ai pazienti con HCC – e la disponibilità di linee guida “evidence-based” pubblicate dall'European Association of the Study of the Liver (EASL) nel 2001 [12].

Eziologia e modalità di diagnosi dell'epatopatia

L'eziologia dell'epatopatia di base dei pazienti è stata classificata come segue:

- infezione da HBV, qualora il paziente risultasse portatore dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg+);
- infezione da HCV, qualora il paziente risultasse positivo per gli anticorpi anti-HCV;
- alcolica, in caso di apporto alcolico pari o superiore a 60 gr/die nelle donne e a 80 g/die negli uomini, per almeno 10 anni e in assenza di altre cause note di danno epatico;
- multivirale, qualora i pazienti risultassero portatori di almeno due virus epatitici;
- combinata, qualora la/le infezione/i virale fosse/ro associata/e all'abuso alcolico;
- altre eziologie, qualora la causa dell'epatopatia fosse diversa dalle precedenti.

In 2893 casi (96.1%) l'HCC era associata ad un fegato cirrotico (confermato istologicamente in 813 pazienti e mediante laparotomia o laparoscopia in 55 pazienti). Nei casi rimanenti, la diagnosi di cirrosi è stata posta inequivocabilmente sulla scorta dei risultati dell'esame obiettivo, degli esami strumentali (riscontro ecografico o endoscopico di segni indiretti di ipertensione portale) e degli esami di laboratorio dei pazienti. Fra i pazienti non cirrotici, 116 avevano comunque un'epatopatia cronica (epatite, fibrosi o fegato grasso), mentre in 18 casi le caratteristiche del fegato "extra-tumorale" non risultano specificate.

Modalità di diagnosi dell'HCC

La modalità di sorveglianza del tumore è stata classificata come segue:

- durante sorveglianza (regolare sorveglianza ecografica ± determinazione dell'AFP);
- casuale (indagini eseguite per altre patologie o per un check-up generale);
- sintomatica (indagini eseguite in seguito alla comparsa di sintomi correlati al tumore).

I casi diagnosticati durante sorveglianza sono stati ulteriormente suddivisi in accordo ai diversi intervalli di sorveglianza:

- 3-7 mesi (ritardo accettato per il programma di sorveglianza semestrale: 1 mese);
- 8-13 mesi (idem per il programma di sorveglianza annuale);
- >13 mesi.

Duecentonove pazienti (13.3% dei casi sorvegliati) sono stati esclusi da questa sotto-analisi poiché l'intervallo di sorveglianza non era specificato.

Diagnosi e stadiazione dell'HCC

La diagnosi di HCC è stata confermata mediante istologia o citologia in 1195 (39.5%) pazienti. Negli altri casi, la diagnosi è stata posta sulla scorta di:

- valori sierici diagnostici (>200 ng/mL) di AFP [14,14], associati al riscontro di lesione epatica con caratteristiche tipiche in una tecnica di diagnosi per immagini (tomografia computerizzata [TC] dinamica o risonanza magnetica [RM] o ecografia con mezzo di contrasto [CEUS]);
- in assenza di valori sierici diagnostici di AFP, riscontro di lesione epatica con caratteristiche tipiche in almeno due tecniche di diagnosi per immagini.

La stadiazione del tumore è stata eseguita mediante TC o RM epatica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a radiografia del torace, mentre ulteriori accertamenti, volti a diagnosticare eventuali lesioni metastatiche, sono stati eseguiti solo in caso di fondato sospetto di diffusione extraepatica della neoplasia.

Per lo scopo di questo studio, l'HCC è stato classificato come segue:

- singolo nodulo, di dimensioni ≤ 2 cm, senza evidenza di invasione macrovascolare (V0), invasione linfonodale (N0) o metastasi a distanza (M0) (“very early” HCC);
- singolo nodulo, di dimensioni comprese fra 2.1 e 3 cm, V0, L0, M0;
- singolo nodulo, di dimensioni comprese fra 3.1 e 5 cm, V0, L0, M0;
- 2-3 noduli, ognuno di dimensioni ≤ 3 cm (HCC paucifocale), V0, L0, M0;
- tumore avanzato (al di fuori dei criteri di Milano [15]).

L'HCC è stato stadiazione anche in accordo al sistema “Cancer of the Liver Italian Program” (CLIP) proposto nel 1998 [16]. Per i casi diagnosticati prima di questo anno, il punteggio CLIP è stato calcolato retrospettivamente. Il sistema di stadiazione “Barcelona Clinic Liver

Cancer (BCLC) [17] non è stato utilizzato a causa dell'elevato rischio di imprecisione nel definire il performance status retrospettivamente.

Trattamenti

I pazienti sono stati suddivisi in 5 gruppi in accordo al principale trattamento ricevuto:

- trapianto ortotopico di fegato [OLT];
- resezione epatica;
- ablazione percutanea con iniezione di etanolo (PEI) o termoablazione con radiofrequenza (RF);
- chemioembolizzazione transarteriosa epatica (TACE);
- altri (chemioterapia sistemica, anti-estrogeni o palliazione).

Il sorafenib non è stato incluso nei trattamenti poiché tale farmaco è diventato disponibile nella pratica clinica in Italia a partire dalla fine del 2008.

Analisi statistiche

Le variabili continue sono state espresse come valori medi \pm deviazione standard (SD), le variabili discrete sono state espresse come valori assoluti e frequenze relative. Per confrontare le variabili continue nei tre periodi sono stati usati i test ANOVA e Kruskal-Wallis, come appropriato. I confronti fra due periodi sono stati fatti utilizzando il T-test o il Mann-Whitney U test. Le variabili discrete sono state confrontate con il χ^2 test o il Fisher's exact test, come appropriato.

Le sopravvivenze attuariali sono state calcolate in accordo al metodo di Kaplan-Meier e confrontate con il log-rank test. Sono stati inoltre calcolati i tassi di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni.

Sono stati considerati significativi i valori di $P < 0.05$.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il programma statistico SPSS 17.0 (Chicago, IL).

Etica

La gestione del database ITA.LI.CA è conforme alla passata e alla corrente legislazione Italiana sulla privacy e lo studio è conforme alle linee guida etiche della Dichiarazione di Helsinki. Tutti i pazienti hanno fornito un consenso informato a registrare in modo anonimo i loro dati nel database ITA.LI.CA.

Lo studio è stato inoltre approvato dal comitato etico delle Istituzioni partecipanti.

Risultati

Caratteristiche demografiche, eziologia e grado dell'epatopatia

L'età dei pazienti alla diagnosi di HCC è progressivamente aumentata nel tempo fino a raggiungere i 68 anni nell'ultimo periodo (Figura 1), mentre la predominanza del sesso maschile non è cambiata nel tempo. L'infezione da HCV è stata la causa principale dell'epatopatia in ogni periodo, ma il suo ruolo relativo è variato nel corso del tempo, mostrando un incremento significativo fra G1 e G2 seguito da un declino significativo fra G2 e G3, mentre il ruolo eziologico dell'abuso alcolico è aumentato in modo significativo fra G2 e G3. Le eziologie multivirali e combinate si sono ridotte fra G1 a G2. Fra i pazienti HBsAg negativi, lo stato dell'anticorpo contro l'antigene core del virus dell'epatite B (HBcAb) è stato riportato in 1297 pazienti (53.7%). La sua prevalenza si riduce in modo significativo nell'ultimo periodo (G1: 31.4%; G2: 33.8%; G3: 25.5%; $p^{G2-G3}=0.009$).

I pazienti in classe A di Child-Pugh sono aumentati in modo significativo fra G1 e G2 a spese dei pazienti in classe B, senza alcun cambiamento nella classe C (Tabella 1).

Modalità di diagnosi di HCC

Circa la metà (1570, 53.1%) dei casi degli HCC sono stati diagnosticati durante sorveglianza, senza significativi cambiamenti nel tempo (Figura 2). La prevalenza dei pazienti diagnosticati con HCC durante sorveglianza varia fra il 23% e il 78% negli 11 centri, essendo inferiore al 50% in 4 di questi.

L'uso di programmi di sorveglianza con intervallo a 3-7 mesi è progressivamente aumentato a spese dei programmi di sorveglianza con intervalli più lunghi (8-13 mesi) (Figura 3).

E' interessante notare che la percentuale di HCC diagnosticati durante sorveglianza è stata sempre più bassa nei pazienti con epatopatia ad eziologia alcolica rispetto ai pazienti con epatopatia ad eziologia non alcolica (G1: 41.2% vs. 51.5%, $p=0.09$; G2: 30.8% vs. 56.5%, $p < 0.001$; G3: 36.3% vs. 59.2%, $p < 0.001$).

Dei casi di HCC diagnosticati al di fuori di programmi di sorveglianza, 933 (31.6%) sono stati diagnosticati accidentalmente mentre in 452 (15.3%) casi la diagnosi è avvenuta in seguito alla comparsa di sintomi. La percentuale di diagnosi casuali è aumentata fra G1 e G2 passando dal 26.6% al 33.1% ($p = 0.005$) mentre i casi di HCC sintomatico si sono ridotti dal 23.1% al 13.5% negli stessi periodi ($p < 0.001$).

Inoltre, la prevalenza dei tumori confermati istologicamente è stata bassa (807 casi, 27%) e si è ridotta dopo il 1996 (G1: 31.4%, G2: 25.0%, G3: 25.8%, $p^{G1-G2} = 0.005$).

Caratteristiche del tumore

La prevalenza dei pazienti con livelli sierici normali di AFP di è ridotta in modo significativo da G1 a G3.

La percentuale di tumori "very early" e non avanzati (quindi dentro i criteri di Milano) è aumentata in modo significativo fra G1 e G2, mentre i tumori avanzati sono diminuiti.

In accordo a ciò, sempre fra G1 e G2 il diametro medio del tumore si è ridotto e la prevalenza di pazienti con punteggio di CLIP pari a zero è aumentata (Tabella 2).

Trattamenti

L'utilizzo delle tecniche di ablazione percutanea è aumentato nel tempo, sebbene il cambiamento è stato statisticamente significativo solo fra G1 e G2.

I trattamenti palliativi hanno mostrato un andamento opposto.

Non ci sono stati cambiamenti significativi nell'applicazione delle tecniche chirurgiche e della TACE (Tabella 3).

Sopravvivenza

I tassi di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni sono significativamente aumentati da G1 (70.6%, 36.2% e 18.6%) a G2 (80.6%, 48.9% e 32.2%, $p < 0.001$), rimanendo immutati successivamente (78.7%, 50.4% e 28.9%, $p = 0.515$) (Figura 4).

Questo risultato è dovuto alla migliorata prognosi dei pazienti in classe A di Child-Pugh fra G1 (79.3%, 45.2% e 24.9%) e G2 (87.9%, 56.2% e 37.6%, $p < 0.001$) (Figura 5A) mentre non ci sono stati miglioramenti nel tempo per quanto riguarda i pazienti in classe B ($p = 0.193$) e C ($p = 0.280$).

Considerando i trattamenti, i tassi di sopravvivenza non sono cambiati in modo significativo nei pazienti sottoposti a OLT ($p = 0.246$) o resezione epatica ($p = 0.497$). Di contro, i tassi di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni dei pazienti sottoposti a trattamenti ablativi percutanei sono migliorati significativamente fra G1 (94.2, 52.3% e 32.2%) e G2 (96.0, 70.7% e 53.2%, $p < 0.001$), rimanendo stazionari successivamente ($p = 0.094$) (Figura 5B). In modo simile, i tassi di sopravvivenza dei pazienti trattati con TACE sono migliorati fra G1 (75.1%, 33.9% e 14.2%) e G2 (89.4%, 46.9% e 21.6%, $p = 0.001$), senza significativi cambiamenti successivamente ($p = 0.234$) (Figura 5C). I tassi di sopravvivenza dei pazienti trattati con palliazione hanno mostrato un miglioramento fra G1 (44.2%, 17.3% e 7.3%) e G2

(49.7%, 20.0% e 15.0%, $p = 0.014$), e un successivo peggioramento in G3 (45.2%, 11.7% e 3.8%, $p = 0.021$) (Figura 5D).

Considerando i criteri di Milano, i tassi di sopravvivenza sono migliorati fra G1 e G2 sia nei pazienti dentro (dal 90.2%, 54.9% e 29.2% in G1 al 91.9%, 62.6% e 44.9% in G2, $p < 0.001$) (Figura 5E) che al di fuori dei criteri (dal 53.5%, 20.3% e 9.2% in G1 al 67.5%, 31.4% e 16.8% in G2, $p < 0.001$) (Figura 5F), senza significativi cambiamenti successivamente.

Discussione

I risultati dello studio derivano dall'analisi di un grande database, costruito molti anni fa e regolarmente aggiornato al fine di sviluppare la comprensione delle caratteristiche generali dei pazienti con HCC e della loro gestione nella pratica clinica del mondo reale. Questo studio ha mostrato molti cambiamenti concernenti le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche dei pazienti con HCC occorsi negli ultimi 20 anni in Italia, dove questo tumore ha un'incidenza intermedia, ed attualmente in declino [18].

Il progressivo invecchiamento dei pazienti del nostro studio (al momento della diagnosi di HCC) può essere attribuito alla scomparsa dell' "effetto coorte" dell'infezione da HCV. Nel Sud Europa, questo virus ha iniziato a infettare molti giovani adulti negli anni '40 attraverso siringhe e strumenti medici contaminati, l'uso di droghe per via endovenosa e comportamenti sessuali ad alto rischio [5,19]. Il virus è quindi "entrato" nelle riserve ematiche nazionali ed è così circolato fino a quando lo stesso virus non è stato identificato ed è stato quindi messo a punto il test di screening nel 1991, anno dopo il quale il tasso di nuove infezioni è calato in modo deciso [20]. L'invecchiamento dei pazienti di questo studio è in controtendenza rispetto all'attuale spostamento verso età più giovani osservato negli Stati Uniti, dove la mortalità per HCC sta aumentando a causa del crescente effetto coorte dell'infezione da HCV [21]. Comunque almeno altre 3 cause possono aver contribuito all'invecchiamento dei pazienti: 1) l'incremento della percentuale dei tumori causati dall'abuso alcolico (che inizia in età adulta); 2) il declino dei casi ad eziologia multipla in cui la carcinogenesi accelerata anticipa l'età in cui si verifica l'insorgenza del tumore [22]; 3) la terapia antivirale che può ritardare lo sviluppo del tumore sia nei pazienti con infezione da HCV [23] che in quelli con infezione da HBV [24].

Il trend in salita e in discesa dell'infezione da HCV osservato ha una spiegazione. La fase ascendente "cattura" la fase terminale dell'effetto coorte dell'infezione e l'identificazione di casi precedentemente non diagnosticati. Il successivo declino riflette invece la fine dell'effetto coorte, che è anche la causa principale della riduzione dei pazienti con eziologie multivirali/combrate. Invece il ruolo relativo giocato dall'infezione da HBV non si è modificato. Questo risultato non è sorprendente in quanto ci si aspetta che la campagna di vaccinazione nei neonati e nei bambini iniziata nel 1991 mostrerà il suo impatto favorevole per quanto concerne gli HCC HBV-relati negli anni a venire. Se i trends eziologici osservati negli ultimi due periodi dovessero continuare, ci si può aspettare che nel nostro paese la prevalenza degli HCC HCV-relati e quella degli HCC ad eziologia non virale si bilanceranno attorno al 40% entro i prossimi 10-15 anni (Figura 6). Poiché la maggior parte degli HCC non virali riconoscono un'eziologia alcolica, le campagne educazionale volte a ridurre il numero di forti bevitori hanno un ruolo fondamentale nella prevenzione di questo tumore.

L'incremento dei pazienti in classe A di Child-Pugh dopo il 1996 è principalmente dovuto alla crescente proporzione di tumori sub-clinici non interferenti con la funzione epatica, come suggerito dal contemporaneo incremento dei tumori ad uno stadio "very early/early". Questa favorevole "stage migration" non può però essere attribuita alla più ampia applicazione dei programmi di sorveglianza che ha consentito la diagnosi solo di circa la metà dei casi in modo peraltro stabile nel corso degli anni nonostante le raccomandazioni rilasciate nel 1998 dalle linee guida Italiane [11] e confermate nel 2001 da quelle Europee [12]. Invece può essere il risultato della combinazione di un numero crescente di tumori diagnosticati in modo casuale, di un utilizzo crescente di intervalli di sorveglianza più brevi, che sembrano fornire risultati migliori rispetto a programmi di sorveglianza annuale [25,26], e probabilmente dei continui miglioramenti delle tecniche di immagine. I risultati di questo studio,

sebbene meno deludenti di quelli riportati da un recente studio USA che mostra che meno del 20% dei pazienti con cirrosi epatica e HCC ha ricevuto una regolare sorveglianza [27], indicano che anche in Italia la conoscenza e l'applicazione delle linee guida è ancora inadeguata. A tal proposito, è da notare che più della metà dei pazienti del database ha ricevuto la diagnosi (o il sospetto) di HCC prima di far riferimento ad uno dei centri ITA.LI.CA, circostanza questa che rende i pazienti con epatopatia cronica meno probabilmente suscettibili ad essere sottoposti a regolari programmi di sorveglianza se confrontati ai pazienti in cura presso gastroenterologi/epatologi o medici con affiliazione accademica [27]. Infine, l'incremento nei pazienti sorvegliati può essere stato frenato dall'aumentata prevalenza dei pazienti con epatopatia su base alcolica che hanno una più bassa chance di essere sottoposti a sorveglianza [27]. Una diversa distribuzione dei fattori suddetti può spiegare la diversa prevalenza dei casi sorvegliati nei vari centri ITA.LI.CA.

Anche l'approccio terapeutico risulta cambiato nel corso del tempo. Sorprendentemente, nonostante l'avvento dei criteri di Milano che hanno riaperto le porte del trapianto ai pazienti con HCC, la proporzione dei pazienti trapiantati non è aumentata probabilmente a causa di: 1) l'invecchiamento dei pazienti; 2) la scarsità di organi che rimane comunque un problema insoluto nel nostro Paese; 3) l'alto tasso di uscita dalla lista d'attesa per OLT che ha caratterizzato i pazienti con HCC prima che la priorità di questi pazienti divenisse una politica riconosciuta nell'era del MELD. Allo stato dei fatti, il trapianto risulta essere ancora, almeno in questo studio, un trattamento di nicchia per l'HCC, risultando applicato in circa il 3% dei casi, anche negli anni più recenti. Viceversa l'uso di trattamenti ablativi percutanei è aumentato, probabilmente sia per il consensuale fenomeno favorevole della "stage migration" sia per la crescente confidenza nell'effetto curativo di queste tecniche [28]. Il tasso di applicabilità dei trattamenti curativi in ogni periodo (circa il 40%) risulta in linea con quelli (25-40%) di altre casistiche di Paesi

Occidentali [29] ma molto più basso delle percentuali provenienti dal Giappone dove la resezione e i trattamenti percutanei rendono conto ciascuno per il 30% dei trattamenti applicati ai pazienti con HCC [30]. Viceversa in Africa meno del 10% degli HCC sono suscettibili di trattamenti curativi [29]. Verosimilmente, questa differenza nei tassi di applicazione dei trattamenti curativi nelle varie regioni del mondo riflette una differente diffusione della sorveglianza nei pazienti a rischio.

Anche l'analisi della sopravvivenza ha riservato delle sorprese, dato che la prognosi dei pazienti risulta migliorata solo dal primo al secondo periodo. Questo miglioramento è stato probabilmente causato da tre fattori: 1) la maggiore proporzione dei tumori diagnosticati ad uno stadio precoce e in pazienti con funzione epatica preservata; 2) la diffusione dei trattamenti ablativi percutanei; 3) il continuo affinamento delle tecniche di trattamento loco-regionale e una più accurata selezione dei pazienti da trattare in accordo alle linee guida nazionali [11]. Infatti, il miglioramento prognostico è stato trovato nei pazienti in classe A di Child-Pugh e nei pazienti trattati sia con procedure percutanee sia con TACE. La miglior prognosi dopo TACE può anche spiegare la migliore sopravvivenza nei pazienti al di fuori dei criteri di Milano, sebbene possa aver giocato un ruolo anche la migliore gestione della cirrosi epatica.

La sopravvivenza fluttuante vista nei pazienti trattati con palliazione, a causa di uno stadio del tumore molto avanzato/terminale, può essere spiegata dalla grande eterogeneità di questo gruppo di pazienti.

In modo inaspettato, il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti si arresta dopo il 2001, quando si è verificato anche un arresto nel miglioramento dello stadio del tumore. Questo risultato è in contrasto con quanto riportato da uno studio Giapponese riguardante 1641 pazienti con HCC diagnosticato fra il 1968 e il 2001 [31] che mostra un continuo miglioramento nella sopravvivenza consensuale con l'aumentata proporzione dei tumori diagnosticati durante sorveglianza (fino al 79% dopo il 2000). Il confronto fra i due studi suggerisce che

la prognosi dei pazienti con HCC è condizionata dall'uso della sorveglianza nei pazienti a rischio, e soffre di una battuta d'arresto in quei Paesi in cui le politiche sanitarie educazionali per i medici di base riguardanti questo argomento non sono state implementate.

In conclusione, questo studio mostra che in Italia fra il 1987 e il 2008 molte caratteristiche dei pazienti con HCC sono cambiate. Il ruolo relativo dell'abuso alcolico sta aumentando e il trend favorevole mostrato dallo stadio del tumore alla diagnosi e dalla sopravvivenza dei pazienti si è arrestato negli ultimi anni, a causa di una inadeguata diffusione della sorveglianza per i pazienti a rischio. Questi risultati dovrebbero incitare l'implemento di politiche sanitarie nazionali volte a combattere un inappropriato consumo alcolico e a promuovere un sistematico uso della sorveglianza nei pazienti a rischio di HCC.

Bibliografia

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55:74-108.
- [2] Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma - epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis.* 2009;27:80-92.
- [3] Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2005;9:191-211.
- [4] Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336:1855-1859.
- [5] Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000;31:777-782.
- [6] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130:417-422.
- [7] Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-1014.
- [8] Yuen MF, Cheng CC, Lauder IJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000;31:330-335.
- [9] Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early

diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a costeffectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251–259.

- [10] Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegnù L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol.* 2002;97:734-744.
- [11] Commissione “Epatocarcinoma” dell’Associazione Italiana per lo Studio del Fegato. Epatocarcinoma: Linee Guida per la Diagnosi e la Terapia. Bologna: Tipografia Moderna; 1998.
- [12] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35:421-430.
- [13] Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-1236.
- [14] Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009;373:614-616.
- [15] 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.* 1996;334:693-699.
- [16] [No authors listed] A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28:751-5.
- [17] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-38.

- [18] Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008;48:137-145.
- [19] Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 1999;341:556-562.
- [20] Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010;42:S206-S214.
- [21] El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med.* 2003;139:817-823.
- [22] Trevisani F, Magini G, Santi V, Morselli-Labate AM, Cantarini MC, Di Nolfo MA, et al. Impact of etiology of cirrhosis on the survival of patients diagnosed with hepatocellular carcinoma during surveillance. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1022-1031.
- [23] Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnù L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579-587.
- [24] Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004;40:883-891.
- [25] Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol.* 2010;53:291-297.
- [26] Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage

hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:37-47.

- [27] Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, Du XL, McGlynn KA, El-Serag HB. Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology* 2010;52:132-141.
- [28] Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-459.
- [29] Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2005;40:225-35.
- [30] Aii S, Sata M, Sakamoto M, Shimada M, Kumada T, Shiina S, et al. Management of hepatocellular carcinoma: Report of Consensus Meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res.* 2010;40:667-85.
- [31] Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Impact of surveillance on survival of patients with initial hepatocellular carcinoma: a study from Japan. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1170-1176.

Tabelle

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, eziologia dell'epatopatia e classe di Child-Pugh dei pazienti.

	1987-1996	1997-2001	2002-2008	P
	G1	G2	G3	
Età (media±SD) (N = 2986; 98.6%)	64.4±8.3	66.6±9.5	67.6±10.1	<0.001 G1 vs. G2<0.001 G1 vs. G3<0.001 G2 vs. G3 =0.013
Sesso (M/F) (N = 2980; 98.4%)	578/182 (76.1/23.9%)	608/244 (71.4/28.6%)	1022/346 (74.7/25.3%)	0.078
Eziologia (N = 2957; 97.7%)				<0.001
HBV (±HDV)* (N = 327; 11.1%)	92 (12.1%)	92 (10.9%)	143 (10.6%)	G1 vs. G2 =0.480 G1 vs. G3 =0.279 G2 vs. G3 =0.831
HCV (N = 1507;51.0%)	365 (48.1%)	477 (56.5%)	665 (49.1%)	G1 vs. G2 <0.001 G1 vs. G3 =0.683 G2 vs. G3 <0.001
Alcol (N = 469; 15.9%)	85 (11.2%)	104 (12.3%)	280 (20.7%)	G1 vs. G2 =0.535 G1 vs. G3 <0.001 G2 vs. G3 <0.001
HBV(±HDV)+HCV (N = 98; 3.3%)	45 (5.9%)	25 (3.0%)	28 (2.1%)	G1 vs. G2 =0.005 G1 vs. G3 <0.001 G2 vs. G3 =0.199
Virus + alcol (N = 373; 12.6%)	117 (15.4%)	98 (11.6%)	158 (11.7%)	G1 vs. G2 =0.003 G1 vs. G3 =0.015 G2 vs. G3 =1
Altre** (N = 183; 6.2%)	55 (7.2%)	48 (5.7%)	80 (5.9%)	G1 vs. G2 =0.221 G1 vs. G3 =0.229 G2 vs. G3 =0.852

Classe Child-Pugh (N = 2694; 89.0%)				0.019
Class A (N = 1650; 61.2%)	433 (58.2%)	469 (63.6%)	748 (61.7%)	G1 vs. G2 =0.034 G1 vs. G3 =0.140 G2 vs. G3 =0.386
Class B (N = 784; 29.1%)	250 (33.6 %)	97 (26.7 %)	337 (27.8 %)	G1 vs. G2 =0.005 G1 vs. G3 =0.007 G2 vs. G3 =0.638
Class C (N = 260; 9.7%)	61 (8.2 %)	71 (9.6 %)	128 (10.6 %)	G1 vs. G2 =0.362 G1 vs. G3 =0.097 G2 vs. G3 =0.538

SD: Standard Deviation; *: 7 casi erano HDV+; **: cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante primitiva, malattia di Wilson, emocromatosi, steatosi epatica.

Tabella 2. Caratteristiche dell'epatocarcinoma.

	1987-1996	1997-2001	2002-2008	P
	G1	G2	G3	
AFP (N =2603; 86%)				0.002
≤ 20 ng/mL (N = 1270; 48.8%)	290 (43.0%)	355 (47.9%)	625 (52.6%)	G1 vs. G2 =0.069 G1 vs. G3 <0.001 G2 vs. G3 =0.492
21 – 200 ng/mL (N = 747; 28.7%)	218 (32.3%)	210 (28.3%)	319 (26.9%)	G1 vs. G2 =0.105 G1 vs. G3 =0.012 G2 vs. G3 =0.495
> 200 ng/mL (N = 586; 22.5%)	166 (24.6%)	176 (23.8%)	244 (20.5%)	G1 vs. G2 =0.709 G1 vs. G3 =0.042 G2 vs. G3 =0.100
Dimensione tumore (media±SD) (N=2711; 89.6%)	4.0±2.4	3.7±2.4	3.6±2.4	<0.001 G1 vs. G2 =0.010 G1 vs. G3 <0.001 G2 vs. G3 =0.276
Stadio del tumore (N=2827; 93.4%)				0.042
1 (N = 397; 14.0%)	80 (10.7%)	120 (14.7%)	197 (15.7%)	G1 vs. G2 =0.018 G1 vs. G3 =0.002 G2 vs. G3 =0.574
2 (N = 354; 12.5%)	90 (12.0%)	111 (13.6%)	153 (12.2%)	G1 vs. G2 =0.365 G1 vs. G3 =0.943 G2 vs. G3 =0.346
3 (N = 333; 11.8%)	98 (13.0%)	92 (11.2%)	143 (12.2%)	G1 vs. G2 =0.279 G1 vs. G3 =0.287 G2 vs. G3 =0.947

4 (N = 303; 10.7%)	71 (9.5%)	92 (11.2%)	140 (11.1%)	G1 vs. G2 =0.281 G1 vs. G3 =0.259 G2 vs. G3 =0.943
5 (N = 1440; 50.9%)	412 (54.9%)	404 (49.3%)	624 (49.6%)	G1 vs. G2 =0.029 G1 vs. G3 =0.024 G2 vs. G3 =0.892
Criteri di Milano (N = 2827; 93.4%)				0.042
dentro (N = 1387; 49.1%)	339 (45.1%)	415 (50.7%)	633 (50.4%)	G1 vs. G2 =0.029 G1 vs. G3 =0.024 G2 vs. G3 =0.892
fuori (N = 1440; 50.9%)	412 (54.9%)	404 (49.3%)	624 (49.6%)	G1 vs. G2 =0.029 G1 vs. G3 =0.024 G2 vs. G3 =0.892
Punteggio CLIP (N = 2514; 83.1%)				0.023
0 (N = 810; 32.2%)	177 (26.5%)	236 (34.0%)	397 (34.5%)	G1 vs. G2 =0.003 G1 vs. G3 <0.001 G2 vs. G3 =0.842
1 (N = 721; 28.7%)	213 (31.9%)	199 (28.7%)	309 (26.8%)	G1 vs. G2 =0.197 G1 vs. G3 =0.021 G2 vs. G3 =0.399
2 (N = 500; 19.9%)	143 (21.4%)	123 (17.7%)	234 (20.3%)	G1 vs. G2 =0.086 G1 vs. G3 =0.577 G2 vs. G3 =0.172
3 (N = 259; 10.3%)	77 (11.5%)	68 (9.8%)	114 (9.9%)	G1 vs. G2 =0.301 G1 vs. G3 =0.273 G2 vs. G3 =1

≥ 4 (N = 224; 8.9%)	58 (8.7%)	68 (9.8%)	98 (8.5%)	G1 vs. G2 =0.480 G1 vs. G3 =0.888 G2 vs. G3 =0.348
-----------------------------	-----------	-----------	-----------	--

AFP: α -fetoproteina; SD: Standard Deviation; stadio del tumore: 1 = unico nodulo di HCC ≤ 2 cm V₀N₀M₀ (V₀ = senza invasione macrovascolare; N₀ = senza invasione linfonodale; M₀ = senza metastasi a distanza); 2 = unico nodulo di 2.1-3 cm, V₀N₀M₀; 3 = unico nodulo di 3.1 – 5 cm, V₀N₀M₀; 4 = 2-3 noduli, ciascuno ≤ 3 cm, V₀N₀M₀; 5 = tumore avanzato (fuori dai “criteri di Milano”); CLIP: Cancer of the Liver Italian Program.

Tabella 3. Trattamenti dell'epatocarcinoma.

	1987-1996	1997-2001	2002-2008	P
	G1	G2	G3	
Trattamento (N = 2907; 96.0%)				<0.001
OLT (N = 63; 2.2%)	17 (2.3%)	14 (1.7%)	32 (2.4%)	G1 vs. G2 =0.488 G1 vs. G3 =0.920 G2 vs. G3 =0.294
Resezione (N = 300; 10.3%)	70 (9.4%)	87 (10.3%)	143 (10.9%)	G1 vs. G2 =0.517 G1 vs. G3 =0.282 G2 vs. G3 =0.699
Ablazione percutanea (N = 772; 26.6%)	155 (20.7%)	224 (26.6%)	393 (29.8%)	G1 vs. G2 =0.006 G1 vs. G3 <0.001 G2 vs. G3 =0.104
TACE ⁺ (N = 917; 31.5%)	250 (33.4%)	271 (32.2%)	396 (30.1%)	G1 vs. G2 =0.597 G1 vs. G3 =0.112 G2 vs. G3 =0.299
altri * (N = 855; 29.4%)	256 (34.2%)	246 (29.2%)	353 (26.8%)	G1 vs. G2 =0.032 G1 vs. G3 <0.001 G2 vs. G3 =0.222

OLT: trapianto ortotopico di fegato; TACE: chemioembolizzazione arteriosa transcatetere; *: nessuna terapia efficace o palliazione.

⁺: fra i pazienti sottoposti a TACE, 185 sono stati sequenzialmente trattati con tecniche ablative percutanee.

Figure

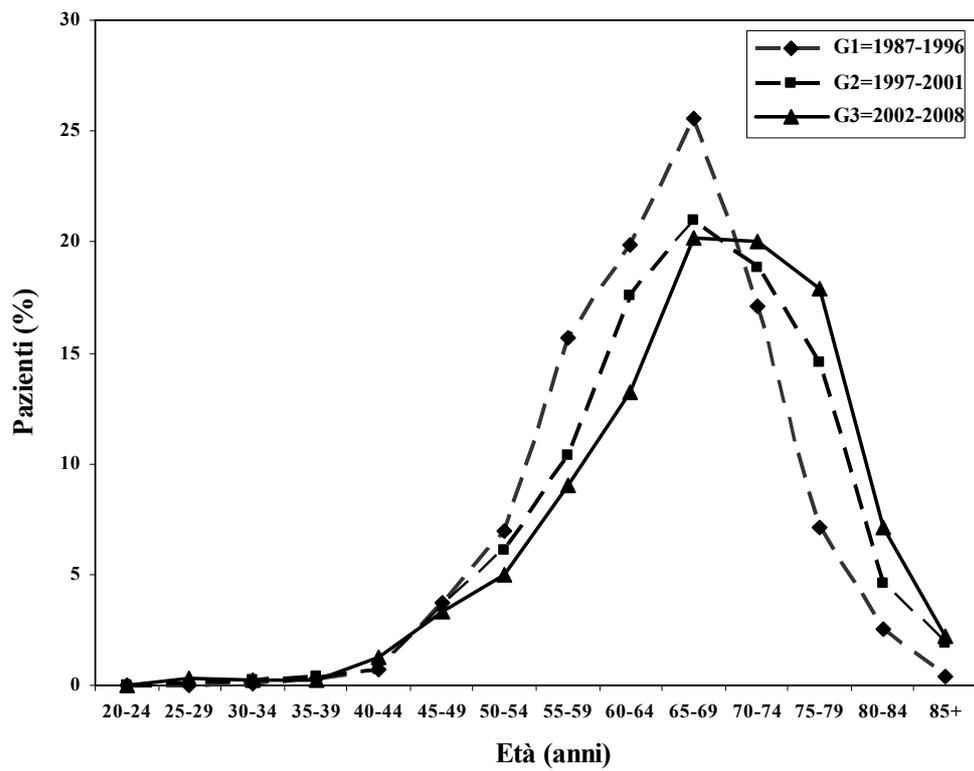


Figura 1. Trends temporali nella distribuzione dell'età dei pazienti con epatocarcinoma.

Nonostante non ci siano cambiamenti nell'età in cui l'incidenza del tumore raggiunge il suo picco, viene osservato uno shift verso età più avanzate nel tempo

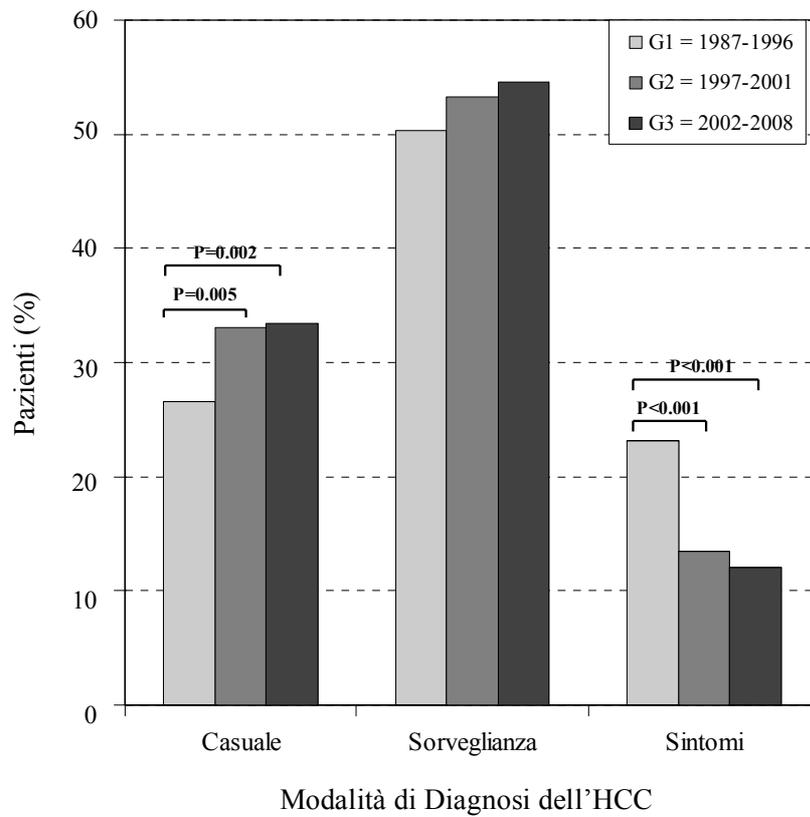


Figura 2. Modalità di diagnosi dell'HCC nei tre periodi.

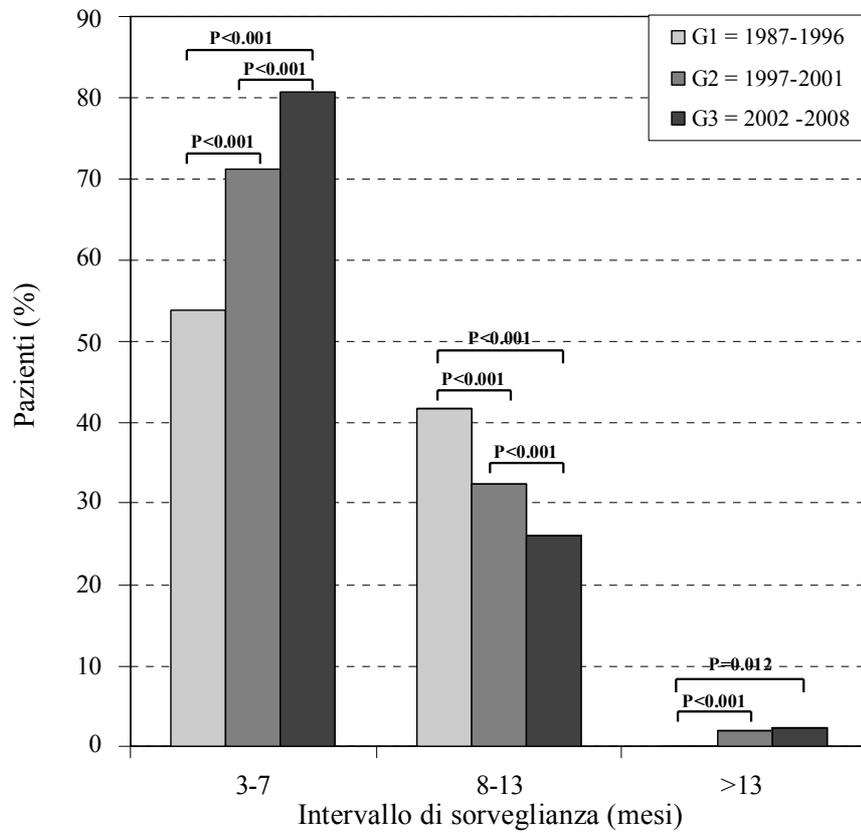
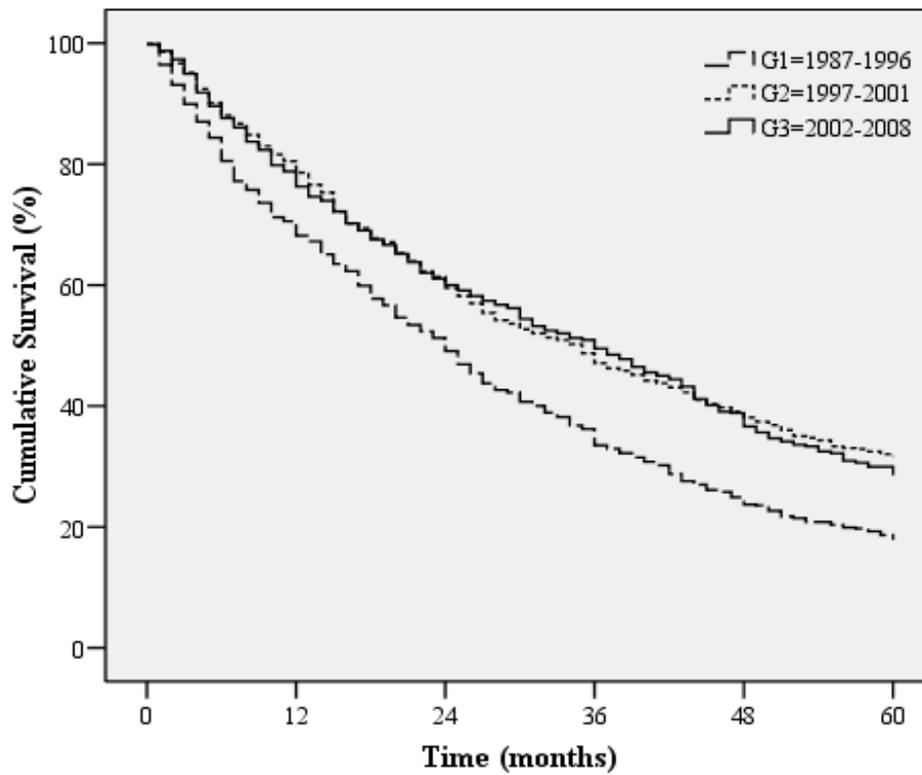


Figura 3. Intervalli di sorveglianza dei pazienti con HCC diagnosticato durante sorveglianza nei tre periodi.



Pazienti a rischio	G1	755	511	360	235	158	114
	G2	845	623	449	343	274	220
	G3	1323	972	799	712	639	609

Figura 4. Sopravvivenza cumulativa a 5 anni dei pazienti nei tre periodi considerati.

G1 vs. G2: P <0.001, G1 vs. G3: P <0.001, G2 vs. G3: P =0.515.

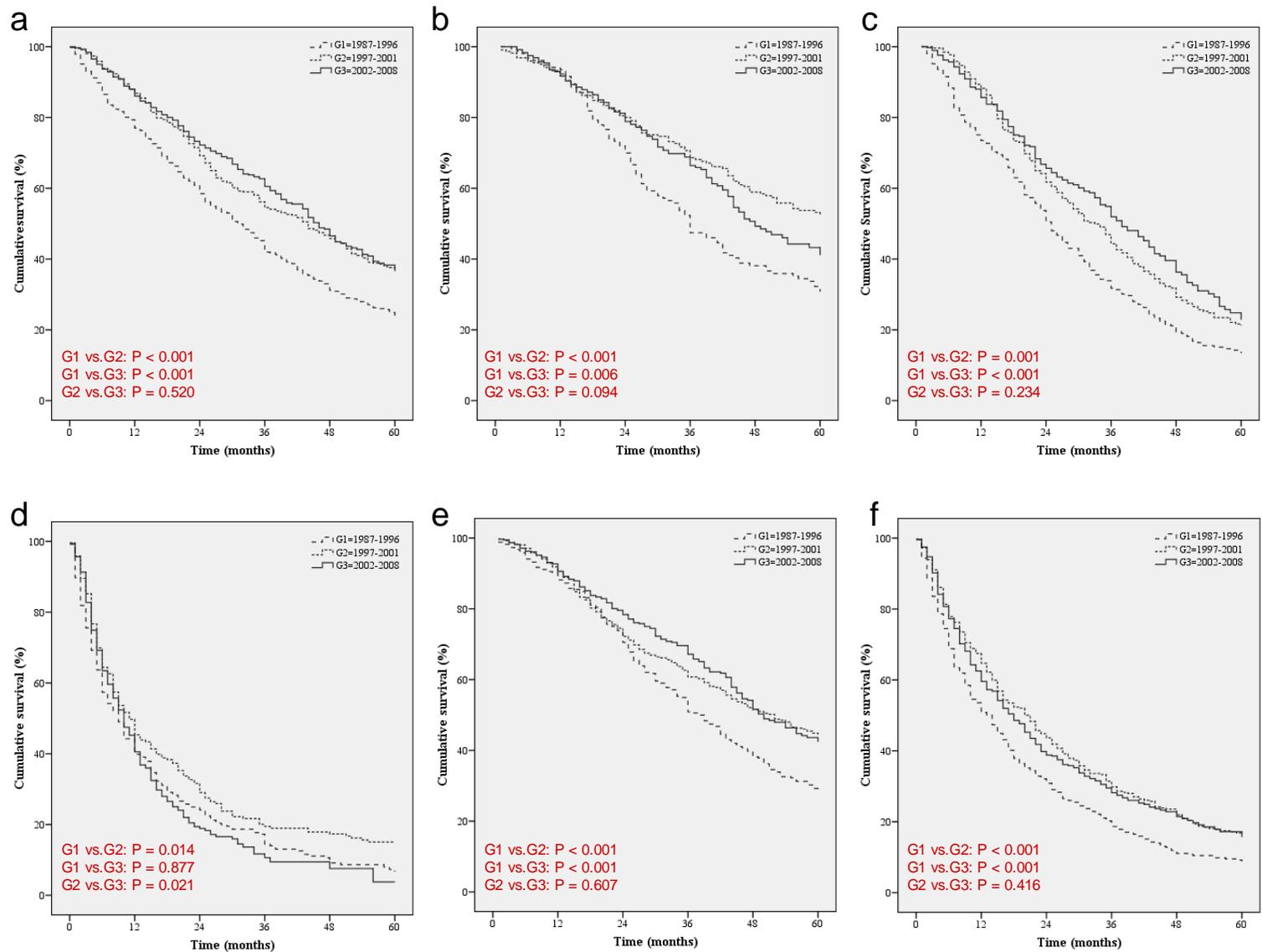


Figura 5. Sopravvivenza cumulativa a 5 anni dei pazienti in classe A di Child-Pugh (5A), sottoposti a trattamenti percutanei (5B), chemioembolizzazione (5C) e palliazione (5D), in base ai criteri di Milano criteria (5E: in; 5F: out), nei tre periodi considerati.

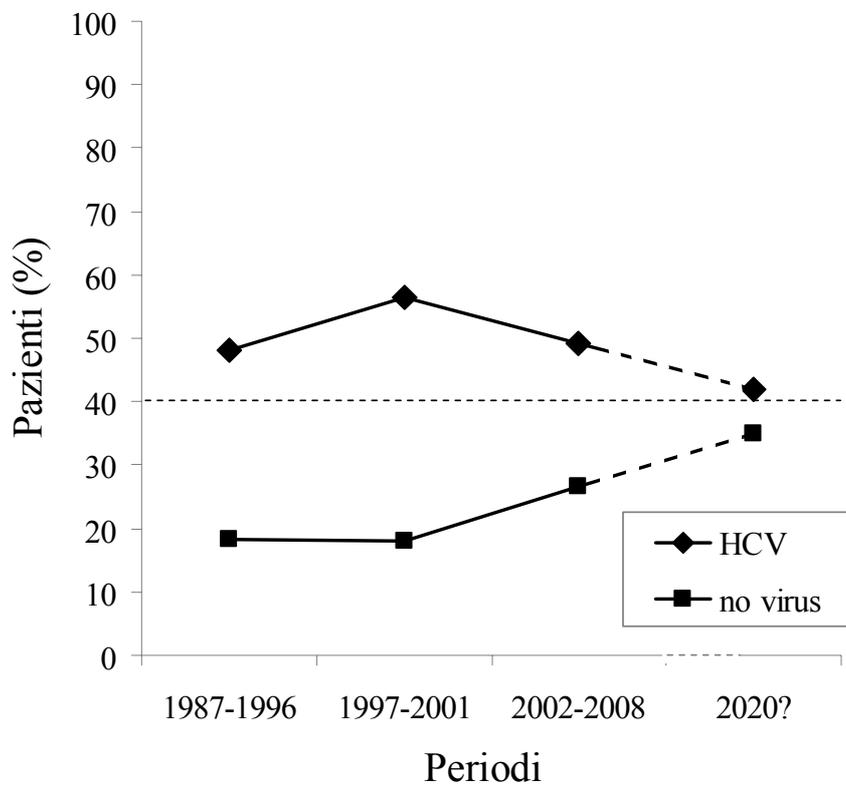


Figura 6. Trends temporali della prevalenza delle differenti eziologie.

Se i trends osservati negli ultimi due periodi continueranno, entro i prossimi 10-15 anni il numero degli HCC non virali eguaglierà quello dei casi associati alle infezioni da virus dell'epatite C.