

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

**Scienze Mediche generali e dei servizi indirizzo in
“Ultrasonologia in Medicina Umana e Veterinaria”**

Ciclo 22°

Settore Concorsuale di afferenza: 06/B1

Settore Scientifico Disciplinare: MED/09

**Indici di funzione epatica in cirrosi compensata: ruolo
prognostico nel paziente con epatocarcinoma e modifiche
in corso di nuovi trattamenti antivirali per HCV**

Presentata da: Alice Gianstefani

Coordinatore Dottorato

Relatore

Chiar.mo Prof. Nicola Rizzo

Chiar.mo Prof. Luigi Bolondi

Esame finale anno 2016

INDICE

ABSTRACT	pag. 3
1. INTRODUZIONE	pag. 5
1.1 CIRROSI	pag. 5
1.1.1 Epidemiologia e cause	pag. 5
1.1.2 Storia naturale	pag. 6
1.1.3 Stadi clinici e prognosi: Child-Pugh e MELD	pag. 9
1.2 CARCINOMA EPATOCELLULARE	pag. 14
1.2.1 Screening e sorveglianza	pag. 14
1.2.2 Staging	pag. 15
1.2.3 Diagnosi	pag. 19
1.2.4 Strategie terapeutiche	pag. 21
1.3 INFEZIONE DA HCV	pag. 29
1.3.1 Storia naturale	pag. 29
1.3.2 Terapia farmacologica	pag. 31
1.3.3 Nuovi farmaci ad azione antivirale diretta	pag. 33
2. BACKGROUND E SCOPO DEGLI STUDI	pag. 43
3. PAZIENTI E METODI	pag. 45
3.1 Studio 1	pag. 45
3.2 Studio 2	pag. 46
4. RISULTATI	pag. 49
4.1 Studio 1	pag. 49
4.2 Studio 2	pag. 58
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	pag. 67
BIBLIOGRAFIA	pag. 73

ABSTRACT

Background Hepatocellular carcinoma (HCC) often arises in the context of very well-preserved liver function, expressed by a Child-Pugh (CP) class A, which comprises only two scores, 5 and 6. Recent published data identified a new CP score (CP modified), named 0, defined by fulfilling all the subsequent criteria: albumin ≥ 4 g/dL, bilirubin ≤ 0.8 mg/dL, prothrombin time prolongation < 0 seconds (i.e. INR ≤ 1.1), no ascites, no encephalopathy. In an Asiatic population, this subgroup of HCC patients with very well-preserved liver function had a better outcome compared to the CP class A patients.

Chronic Hepatitis C infection (HCV) is one of the leading causes of liver related death and in many countries it is the primary reason for having a liver transplant. The main aim of antiviral treatment is to eradicate the virus. Recently direct acting antiviral agents (DAA) have been approved worldwide and have revolutionized the treatment of hepatitis C, besides increasing the rates of sustained virological response (SVR) (even up to 100%), they have also created a new scenario: shorter therapies, less toxicity and regimens free of interferon. This has enabled their almost generalised applicability in all patients. The main inconvenience of DAAs is their high cost. This necessitates selection and prioritization of candidate patients to receive them. Furthermore, until now, there are no data about the real long life advantage for treated patients in terms of better survival. Also, there are no data about the benefit that patients derive in terms of immediate liver function gain, if any.

Aim First work: to validate the prognostic role of the new CP 0 in a European cohort of HCC patients. Second work: to explore the possible role of the CP modified to detect the prognostic and functional impact on the short term in cirrhotic patients treated with DAA.

Methods For the first work, a total of 5456 patients with a first diagnosis of HCC enrolled in the ITA.LI.CA. database between 1987 and 2014 were retrospectively analyzed. Patients were divided in four groups according to the CP class: 0 (343 pts), A (3143 pts), B (1628 pts) and C (342 pts). Patient survival probability was estimated using Kaplan-Meier method.

For the second work, a total of 53 cirrhotic HCV patients treated with DAA were analyzed. During the treatment and at the end of it the change of liver function was recorded in order to identify eventual changes of CP class including class 0.

Results First work. The 10.9% of CP A patients were reclassified as CP 0. Median overall survivals statistically differed among groups (months; 95% CI): CP 0 64 (54.5-73.4), A 43 (40.7-45.3), B 21 (19.1-22.8), C 8 (6.7-9.2), $p < 0.0001$. Comparisons between survivals of CP 0 vs A, B and C were also statistically different ($p < 0.0001$ in all associations). The prognosis of patients in the intermediate BCLC stage also differed according to the liver function (0 vs A vs B, $p < 0.0001$).

Second work. Patients who have improved their CP score of at least one point: 41,5% (after 12 weeks of treatment), 38% (at the end of treatment) and 54.4% (12 weeks after the end of therapy, SVR12); patients who have improved the CP class: 32,1% (after 12 weeks of treatment), 30% (at the end of treatment) and 46,9% (12 weeks after the end of therapy, SVR12); patients who have passed from CP A to CP 0: 20,6% (after 12 weeks of treatment), 22,6% (at the end of treatment) and 44,4% (12 weeks after the end of therapy, SVR12).

Conclusions The newly proposed CP class 0 identifies a different subgroup of HCC patients with a better prognosis, also when applied in a European cohort, where HCV aetiology is predominant. This new approach impacts not only on outcome prediction but also, potentially, on treatment allocation, better stratifying, in particular, the heterogeneous intermediate BCLC-B stage.

Furthermore, the trend of the Child score during the treatment with DAA, including CP class 0, expresses the hepatic functional gain and as a consequence the prognostic impact that the cirrhotic HCV patient treated with DAA gets on the short term.

Reference: “A new Child-Turcotte-Pugh class 0 for patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact and ability to improve the current staging systems”. Lee YH, et al. PLoS One. 2014 Jun 6;9(6).

1. INTRODUZIONE

1.1 CIRROSI

1.1.1 *Epidemiologia e cause*

Il termine “cirrosi” identifica una condizione patologica che si caratterizza per la formazione di noduli di rigenerazione epatica circondati da tralci fibrosi. Ciò sovverte la normale architettura del fegato da cui ne consegue una perdita di funzione e l’instaurarsi dell’ipertensione portale. Tale condizione rappresenta la fase ultima ed irreversibile alla quale giunge ogni patologia cronica di fegato.

L’esatta prevalenza della cirrosi su scala mondiale non è nota, tuttavia stando alle principali fonti epidemiologiche la prevalenza si attesta a circa 100 (25-400) soggetti affetti ogni 100.000 abitanti.

I principali agenti eziologici sono rappresentati da: virus epatotropi che inducono danno cronico di fegato, ovvero virus dell’epatite C (HCV) e dell’epatite B (HBV) quest’ultimo associato o meno al virus dell’epatite D (HDV); alcool; epatite autoimmune; disordini metabolici (steatoepatite non alcolica - NAFLD/NASH, Non Alcoholic Fatty Liver Disease/Non Alcoholic Steato Hepatitis -, emocromatosi, malattia di Wilson, deficit di alfa-1 antitripsina, glicogenosi, abetalipoproteinemia, porfiria); patologie biliari (cirrosi biliare primitiva, colangite sclerosante primitiva, ostruzione biliare intra o extraepatica); patologie da ostruzione dell’outflow venoso (sindrome di Budd-Chiari, malattia veno-occlusiva, insufficienza cardiaca); farmaci e tossine (aflatossina); by-pass intestinale; cirrosi “criptogenetica” (il peso di tale condizione sta scemando progressivamente, grazie all’identificazione di una sempre maggior quota di agenti eziologici, in particolare molte di quelle che in passato venivano identificate come “criptogenetiche” vengono oggi ridefinite come dismetaboliche, NAFLD/NASH).

Il peso dei diversi fattori di rischio dipende dall’area geografica. Nei Paesi in via di sviluppo, infatti, prevale il ruolo dell’infezione da HBV (spesso contratta alla nascita o nei primi anni di vita) e dalla contaminazione dell’acqua potabile e del

cibo con aflatoossina [1]. Nei Paesi occidentali invece i principali fattori di rischio sono l'infezione da HCV, l'alcolismo e il danno dismetabolico [2].

In media il 10-20% dei pazienti con infezione cronica da HBV o HCV è già in cirrosi alla prima presentazione clinica e tra coloro che non hanno cirrosi il 20-30% la svilupperà nelle successive decadi [2,3].

1.1.2 Storia naturale

Le complicanze della cirrosi sono correlate da un lato al danno cellulare e al sovvertimento strutturale del parenchima, che porta ad ipertensione portale e perdita di funzione dell'organo (ascite, ascite refrattaria, peritonite batterica spontanea, sindrome epatorenale, varici esofagee, encefalopatia epatica e ittero) e dall'altro al meccanismo epatocarcinogenesi indotto dal danno cronico e dalla risposta infiammatoria che porta a rigenerazione epatica e a sviluppo di carcinoma epatocellulare (hepatocellular carcinoma, HCC).

Originariamente il decorso clinico della malattia è sempre stato suddiviso in due differenti e conseguenti fasi, definite rispettivamente “compensata” e “scompensata” [4].

La cirrosi compensata può essere del tutto indolente e asintomatica, permettendo una normale qualità di vita per molti anni; la diagnosi può essere incidentale in corso di esami ematici o ecografia dell'addome effettuati per altri motivi. In questa fase la pressione portale è normale o comunque inferiore rispetto al cut-off al di sotto del quale non si ha sviluppo di ascite e/o varici esofagee [5]. Con la progressione del danno epatico, la funzione dell'organo si depaupera e la pressione portale aumenta (raggiungendo il livello di “ipertensione portale clinicamente significativa”), inducendo il passaggio alla fase di scompenso di malattia che avviene ad un tasso annuale del 5-7% [6]. Lo sviluppo di ascite, che più frequentemente è il primo evento clinico, di varici esofagee, di encefalopatia porto-sistemica e/o di ittero identificano la cirrosi “scompensata” [8].

La prognosi del paziente che passa dalla fase “compensata” alla fase “scompensata” è profondamente differente, passando da una sopravvivenza mediana superiore ai 12 anni ad una di circa 2 anni [4].

Lo sviluppo di HCC può avvenire in ogni fase della patologia accelerandone il decorso clinico [10].

I primi studi osservazionali della storia naturale della malattia, condotti su coorti eterogenee di pazienti cirrotici, identificavano nelle conseguenze cliniche dell'ipertensione portale (ascite e sanguinamento da varici) le principali cause di scompenso e di conseguenza i principali determinanti della prognosi [7,8]. Studi più recenti, condotti su coorti più omogenee di pazienti e nel corso dei quali è stata introdotta la sorveglianza ecografica per la diagnosi precoce di HCC, hanno dimostrato che l'HCC è una frequente complicanza che può insorgere anche nella fase compensata influenzando profondamente la prognosi [10-14]. Nello studio di Fattovich e collaboratori [13], nel quale sono stati arruolati solo pazienti con cirrosi HCV-relata in fase precoce e compensata di malattia, l'incidenza degli eventi clinici che si manifestavano al primo scompenso di malattia erano rappresentati da HCC e ascite entrambi nell'8% dei casi, sanguinamento da varici nel 3,6% ed encefalopatia nell'1,3%. Nella serie riportata da Benvegnù e collaboratori [10], basata su una coorte di pazienti italiani con cirrosi virus-relata inizialmente compensate seguiti con cadenza semestrale con analisi di laboratorio ed ecografica addominale allo scopo di identificare le principali complicanze, la complicanza più frequente è stata rappresentata dall'HCC (20,8%), seguita da ascite (19,5%), sanguinamento gastrointestinale (4,5%) ed encefalopatia epatica (1,9%). Durante il periodo di follow-up di 10 anni la morte per disfunzione epatica avvenuta nel 18,6% dei pazienti, mentre il 70,7% dei pazienti è deceduto per HCC.

Quanto detto sopra è vero e ha fatto la storia dell'epatologia. È tuttavia acquisizione più recente e fonte di crescente interesse il concetto che il termine "cirrosi" non sottenda un'unica condizione patologica, bensì un continuum patologico e clinico e che quindi i termini "compensata" e "scompensata" non siano più sufficienti per descrivere uno spettro così ampio di condizioni cliniche e prognostiche [15] (Fig. 1). Tale concetto, infatti, rispecchia con maggiore fedeltà ciò che osserviamo quotidianamente nella pratica clinica.

Fig. 1 Classificazione della malattia cronica di fegato sulla base dei parametri istologici, clinici, emodinamici e biologici (tratta [15])

Histological	← F1-F3 →		F4 (Cirrhosis) →	
Clinical	<i>Non-cirrhotic</i>	<i>Compensated</i>	<i>Compensated</i>	<i>Decompensated</i>
Symptoms	None	None (no varices)	None (varices present)	Ascites, VH, Encephalopathy
Sub-stage	-	Stage 1	Stage 2	Stages 3 and 4
Hemodynamic (HVPG, mmHg)		>6	>10	>12
Biological	Fibrogenesis and Angiogenesis	Scar and X-linking	Thick (acellular) scar and nodules	Insoluble scar

Peraltro quanto detto è ancora più vero nell'ambito dell'HCC, poiché tale neoplasia si può iscrivere in uno qualsiasi dei momenti che vanno dal danno epatico cronico alla cirrosi conclamata (Fig. 2).

Fig. 2 Lo sviluppo di HCC può avvenire in qualsiasi fase della malattia cronica di fegato (adattata da [15])

Histological	← F1-F3 →		F4 (Cirrhosis) →	
Clinical	<i>Non-cirrhotic</i>	<i>Compensated</i>	<i>Compensated</i>	<i>Decompensated</i>
Symptoms	None	None (no varices)	None (varices present)	Ascites, VH, Encephalopathy
Sub-stage	-	Stage 1	Stage 2	Stages 3 and 4
Hemodynamic (HVPG, mmHg)		>6	>10	>12
Biological	Fibrogenesis and Angiogenesis	Scar and X-linking	Thick (acellular) scar and nodules	Insoluble scar

HCC

1.1.3 Stadi clinici e prognosi: Child-Pugh e MELD

Una delle sfide più affascinanti dell'epatologia è sempre stata quella di possedere uno strumento prognostico unico, affidabile, semplice ed obiettivo, principalmente allo scopo di allocare i pazienti alla migliore gestione clinica possibile.

Child-Pugh score

Ad oggi lo strumento prognostico più ampiamente utilizzato sia nella pratica clinica che nella ricerca scientifica è rappresentato dallo score Child-Pugh. La sua versione originale, denominata Child-Turcotte score [16], fu proposta più di 30 anni fa per predire l'outcome dei pazienti dopo chirurgia condotta per la correzione dell'ipertensione portale (in particolare shunt porto-cavale e resezione esofagea). Esso includeva due variabili continue (bilirubina e albumina) e tre variabili discrete (non oggettive) (ascite, encefalopatia e stato nutrizionale).

Nel 1973 ne venne proposta una versione modificata, definite Child-Pugh score, che è quella attualmente in uso [17] (vedi Tab. 1). L'unica differenza rispetto alla versione originale era rappresentata dal tempo di protrombina che sostituiva lo stato nutrizionale. Lo score da attribuire al paziente deriva dalla somma dei punti per ogni item. Sulla base del punteggio finale i pazienti appartengono alla classe A (5 - 6 punti, miglior compenso), B (7 - 9 punti) e C (10 - 15 points, severo scompenso funzionale).

Tab. 1. Child-Pugh score

Points	1	2	3
Encephalopathy	None	Minimal	Advanced (coma)
Ascites	Absent	Controlled	Refractory
Bilirubin (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Prothrombin (sec)	< 4	4-6	> 6
INR	< 1.7	1.7-2.3	>2.3

Originariamente le cinque variabili vennero selezionate empiricamente sulla base dell'esperienza maturata nella pratica clinica. Tuttavia, il valore prognostico di questo strumento e la sua forza come valore prognostico indipendente nelle analisi multivariate venne successivamente ampiamente dimostrato in vari studi riguardanti la cirrosi, le sue complicanze e la chirurgia per l'ipertensione portale [19-24].

Sulla base di queste evidenze e grazie al suo semplice utilizzo al letto del paziente, lo score Child-Pugh è universalmente accettato come tool prognostico, allo scopo di selezionare i pazienti per studi prognostici e per trials clinici randomizzati, di determinare la prognosi clinica [25], di scegliere la migliore opzione terapeutica (ad esempio resezione epatica vs chemioembolizzazione) e, in passato, di dare la priorità per il trapianto di fegato [26].

Ciononostante vanno sottolineate alcune limitazioni del Child-Pugh score [27-29]. Innanzitutto, anche se i successive studi ne hanno dimostrato l'impatto prognostico, le cinque variabili incluse nello score sono state scelte in modo empirico e non tutte hanno una influenza indipendente. Ad esempio, albumina e tempo di protrombina sono entrambe espressione della funzione sintetica del fegato, sono correlate fra loro e pertanto sono ridondanti.

Un'altra limitazione risiede nel fatto che la scelta dei cut off delle variabili è stata fatta in modo empirico ed inoltre le variabili qualitative (ascite ed encefalopatia) sono soggette all'interpretazione del clinico.

Un altro elemento di non limitata importanza è dato dal fatto che, sempre empiricamente, è stato dato lo stesso peso a tutte le variabili, tuttavia le analisi multivariate hanno dimostrato come l'impatto dei differenti fattori predittivi sulla prognosi e la mortalità non sia necessariamente lo stesso. [30].

Nonostante tali limitazioni, un'ampia review sistematica relative alla storia naturale e agli indicatori prognostici di sopravvivenza in corso di cirrosi condotta da D'Amico e collaboratori [4] ha dimostrato che il Child-Pugh score "is the most consistent and 'robust' predictor of death in cirrhosis", in particolare nell'ambito della cirrosi compensata.

A tale proposito, tuttavia, va sottolineato come in particolare la classe A di Child non permetta, in realtà, di stratificare con precisione i pazienti che ricadono al suo interno. E ciò è ancora più vero per i pazienti che sviluppano HCC. Come già detto, infatti, attualmente la maggior parte dei pazienti esordisce negli stadi più precoci di malattia e questo grazie ai programmi di sorveglianza implementati dalle principali linee guida e società scientifiche. La maggior parte dei pazienti viene quindi a cadere nella classe funzionale A di Child, che tuttavia non è sufficientemente sfaccettata per poter discriminare fra il paziente che sviluppa cancro su epatite cronica ed il paziente che lo sviluppa su un livello di fibrosi via via più avanzato e questi sono pazienti diversi in termini prognostici e gestionali terapeutici. L'idea di ampliare lo spettro prognostico del Child-Pugh è venuta ad un gruppo di lavoro orientale [31] che ha recentemente proposto una nuova classe di Child definita "0" che identifica i pazienti con malattia cronica di fegato ma con riserva funzionale perfettamente conservata, definita secondo i seguenti criteri:

- albumina ≥ 4 g/dl
- bilirubina ≤ 0.8 mg/dl
- prolungamento del PT < 0 secondi (INR ≤ 1.1)
- assenza di ascite
- assenza di encefalopatia.

Applicando il Child-Pugh modificato alla loro coorte di pazienti con prima diagnosi di HCC (popolazione totale di 2654 pazienti) riclassificano come "0" il 17% della popolazione totale, ovvero il 23% dei pazienti che secondo il Child-Pugh classico appartenevano alla classe A. Analizzando le principali caratteristiche della loro popolazione emerge che l'eziologia principale di HCC è rappresentata dall'epatite B sia nella popolazione totale sia, in particolare, nella categoria dei Child 0 e sappiamo come l'epatite B possa portare a cancro precocemente nella storia naturale della malattia. Andando ad analizzare l'estensione tumorale alla diagnosi emerge come i pazienti in classe 0 esordissero nel 70% dei casi come noduli singoli di piccole dimensioni e, pertanto, come fossero più frequentemente suscettibili di resezione chirurgica. L'analisi

dell'overall survival mostra tassi di sopravvivenza significativamente migliori per i pazienti in classe 0 rispetto alle altre classi ed in particolare rispetto ai pazienti in classe A.

Questo studio apre la frontiera alla ridefinizione del Child-Pugh score, che nella sua versione modificata, grazie all'introduzione della classe 0, permette di discriminare con maggiore precisione diverse tipologie di pazienti in termini prognostici, precedentemente uniformati e inclusi in un'unica classe. Ciò risulta applicabile, in particolare, in contesti specifici della cirrosi, ad esempio nell'ambito dell'HCC (da qui nasce il background e lo scopo del primo lavoro presentato in questa tesi), ma non solo (come vedremo più avanti).

MELD score

Il MELD score ("Model for End Stage Liver Disease") nacque come predittore prognostico a breve termine per i pazienti cirrotici sottoposti a shunt portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS) [30].

Attraverso l'analisi multivariate gli autori individuarono quattro variabili che possedevano un impatto prognostico indipendente sulla sopravvivenza, ovvero bilirubina, creatinina, INR e la causa della cirrosi (le eziologie alcolica e colestatica erano quelle a miglior sopravvivenza rispetto alle virali e alle altre cause di cirrosi).

Partendo dall'osservazione che la prognosi dopo TIPS è principalmente influenzata dal grado di disfunzione epatica e dalla severità di malattia, Kamath e collaboratori [27] ipotizzarono che lo stesso modello potesse essere utilizzato come score prognostico per il paziente cirrotico in generale e per il paziente candidato a trapianto di fegato in particolare. Per semplicità di utilizzo gli Autori semplificarono la formula originale (che era la seguente: $R=0.957 \log_e(\text{creatinina [mg/dl]}) + 0.378 \log_e(\text{bilirubina [mg/dl]}) + 1.120 \log_e(\text{INR}) + 0.643(\text{causa della cirrosi})$); 'causa della cirrosi' era quotata come 0 se alcolica o colestatica e 1 per tutte le altre cause), moltiplicando lo score per 10 e approssimando per il numero intero più vicino. La formula finale risultava la seguente: $3.8 \log_e(\text{bilirubina [mg/dL]}) + 11.2 \log_e(\text{INR}) + 9.6 \log_e(\text{creatinina [mg/dL]}) + 6.4(\text{eziologia: } 0 \text{ se alcolica o colestatica, } 1 \text{ per le altre cause})$.

Gli Autori validarono lo score in differenti coorti di pazienti con differenti gradi di severità di malattia epatica (pazienti ospedalizzati e ambulatoriali) ed in particolare validarono lo score per l'allocazione dei pazienti alla lista d'attesa per trapianto di fegato sulla base della loro mortalità a 3 mesi.

In aggiunta, dimostrarono come l'eziologia della cirrosi non fosse determinante nella prognosi del paziente con malattia epatica avanzata, pertanto rimossero questa variabile dalla formula, sostituendola con una costante numerica. Peraltro dimostrarono che l'aggiunta di ulteriori variabili correlate alle complicanze dell'ipertensione portale (ascite, encefalopatia, sanguinamento da varici, peritonite batterica spontanea) non aumentava il potere prognostico del MELD.

Sulla base di questi risultati e con lo scopo di garantire la più oggettiva allocazione degli organi basandosi sull'urgenza prognostica, il 27 Febbraio 2002 gli USA acquisirono lo score di MELD come strumento ufficiale per dare la priorità ai pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato. Lo stesso cambiamento avvenne l'anno successivo nella maggior parte dei Paesi Europei, in particolare in Italia [32,33].

L'adozione del MELD per l'allocazione degli organi ha permesso di superare i limiti intrinseci al Child-Pugh.

Innanzitutto il MELD si compone di variabili oggettive ed è una scala continua senza effetto "tetto". Peraltro i coefficienti nella scala derivano da un procedimento statistico e di conseguenza viene dato ad ogni variabile il giusto peso sulla base del suo reale impatto sulla sopravvivenza.

D'altronde anche il MELD score ha le sue intrinseche limitazioni. Innanzitutto, le variabili che lo compongono sono state scelte inizialmente in modo empirico. Inoltre bilirubina e creatinina possono essere influenzate dalle terapie (ad esempio i diuretici). Infine l'abilità del MELD di predire l'outcome e la prognosi dei pazienti si indebolisce in due contesti: nell'ambito della cirrosi compensata [4] e nella predizione dell'outcome nel post-trapianto [28], dipendendo quest'ultima da più fattori oltre al grado di disfunzione epatica prima del trapianto.

Nonostante il MELD score rappresenti indubbiamente un progresso in termini metodologici soprattutto nell'ambito dell'allocazione degli organi, quando

confrontato al Child-Pugh score per la predizione dell'outcome del paziente cirrotico la sua accuratezza non è sempre superiore [34].

Per concludere: dobbiamo utilizzare il Child-Pugh o il MELD? Nella pratica clinica non esiste una risposta univoca. Questi due potenti sistemi prognostici, infatti, vanno utilizzati criticamente e alternativamente in diverse specifiche situazioni. Per l'allocazione degli organi lo strumento ottimale rimane il MELD; viceversa, per la gestione e la cura del singolo paziente il Child-Pugh ha vantaggi inequivocabili.

1.2 CARCINOMA EPATOCELLULARE

1.2.1 *Screening e sorveglianza*

Nel corso degli anni un interesse sempre maggiore è stato focalizzato sul tentativo di dimostrare la necessità di uniformare la politica di sorveglianza. L'unico studio randomizzato controllato pubblicato ad oggi relativo al confronto sorveglianza vs. non sorveglianza ha evidenziato notevoli benefici in termini di miglioramento dell'outcome attraverso una sorveglianza semestrale con alfa-fetoproteina (AFP) ed ecografia nonostante un'aderenza subottimale dei pazienti al programma di screening [9]. Numerosi altri studi pubblicati hanno dimostrato che il numero di HCC diagnosticati in stadio precoce aumenta notevolmente nella popolazione che viene seguita regolarmente mediante esame ecografico [10]. L'indicazione al programma di sorveglianza deve avere un rapporto costo-beneficio favorevole e deve essere guidata dall'incidenza dell'HCC [1]. Il programma di sorveglianza è quindi raccomandato sia nei pazienti con cirrosi che potrebbero beneficiare di un potenziale trattamento per l'HCC sia nei pazienti con infezione da HBV senza cirrosi con un rischio di incidenza di HCC maggiore dello 0-2% [11].

Attualmente il programma di sorveglianza si avvale dell'ecografia che presenta una sensibilità che varia tra il 65 e l'80% ed una specificità maggiore del 90% [10], superiori rispetto a quelle di qualsiasi test sierologico. Il test sierologico più largamente utilizzato nella pratica clinica è l'AFP anche se non vi sono evidenze che supportino il suo uso come test di screening. Secondo le raccomandazioni

EASL (European Association of the Study of the Liver), quindi, la sorveglianza dei pazienti a rischio per HCC deve essere fatta mediante esame ecografico eseguito semestralmente [12].

1.2.2 Staging

I sistemi di staging sono strumenti di cruciale importanza nella pratica clinica, poiché permettono di stratificare i pazienti in gruppi prognostici omogenei, di allocarli al trattamento più appropriato, di confrontare l'outcome dopo il trattamento, di randomizzare i pazienti nell'ambito dei trials clinici ed infine permettono ai clinici e ricercatori di condividere informazioni in modo univoco e non ambiguo.

I sistemi di staging proposti per l'HCC sono numerosi e non universalmente accettati, a differenza di quanto accade per le altre neoplasie. Le ragioni che si trovano alla base di questa stadiazione difficoltosa sono le seguenti:

- in più dell'80% l'HCC insorge su fegato cirrotico e pertanto il sistema di stadiazione non può non tenere conto della severità della malattia epatica sottostante il tumore;
- gli studi effettuati per validare i sistemi di staging sono studi retrospettivi.

Per stadiare correttamente l'HCC è quindi fondamentale prendere in considerazione non soltanto la crescita tumorale ma anche la riserva funzionale epatica (sistemi di stadiazione integrati).

Child-Pugh score

Come già scritto sopra, il sistema di classificazione di Child-Pugh è quello più largamente usato per la valutazione della gravità e della prognosi della malattia epatica. Tuttavia tiene in considerazione solo la funzione epatica e quindi di per sé non può essere accurato nella stadiazione del paziente con HCC. Come vedremo più avanti, però, interviene nella stadiazione di BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer classification) partecipando alla delineazione prognostica del paziente neoplastico.

Stadiazione TNM

La stadiazione TNM (Tumor size lymph Nodes Metastases) è valida per la maggior parte dei tumori solidi ma pecca di scarsa accuratezza prognostica nei pazienti con HCC [40] in quanto si basa su caratteristiche istopatologiche dei pezzi chirurgici (quindi in pazienti sottoposti a resezione o trapianto di fegato) senza tenere in conto la funzionalità epatica, che, come abbiamo detto, è cruciale.

Stadiazione di Okuda

Il sistema di stadiazione di Okuda [41] è stato ampiamente utilizzato in passato, poiché è il primo sistema di stadiazione integrato. Esso classifica l'HCC sulla base delle dimensioni del tumore e di alcuni parametri di funzionalità epatica. Non sono però inclusi importanti parametri come la numerosità delle lesioni neoplastiche, l'invasione vascolare e la presenza di localizzazioni extraepatiche di malattia. Questo sistema ha sicuramente il pregio di identificare i pazienti in fase avanzata di malattia ma risulta inaffidabile nella stratificazione dei pazienti con malattia in stadio precoce o intermedio.

CLIP score

Il Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), proposto nel 1998 [42], ha introdotto un nuovo sistema di stadiazione che considera il Child-Pugh, la morfologia e l'estensione del tumore, la presenza di trombosi venosa portale e il dosaggio di AFP. Rispetto alla stadiazione di Okuda ha dimostrato una migliore performance nella predizione della sopravvivenza. Tuttavia, presenta alcuni limiti, tra cui, i più importanti, di non individuare quei pazienti che, in uno stadio molto precoce di malattia, potrebbero beneficiare di trattamenti curativi e di non permettere una adeguata stratificazione dei pazienti dal momento che sono contemplati solo tre stadi, che peraltro presentano una sovrapposizione delle curve di sopravvivenza.

Stadiazione BCLC

La stadiazione BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) [43] è il sistema integrato di stadiazione più largamente utilizzato ed è approvato dalle principali società

scientifiche occidentali epatologiche (EASL e AASLD). Essa si basa sulla sintesi dei risultati di numerosi studi effettuati su gruppi di pazienti con malattia in stadio precoce, intermedio e avanzato, con lo scopo di identificare le variabili prognostiche caratterizzanti ciascun gruppo. I pazienti vengono classificati in cinque stadi sulla base di variabili correlate allo stadio tumorale, alla funzione epatica e alla sintomatologia correlata alla neoplasia [43]. Il BCLC non si limita alla sola predizione della sopravvivenza, ma permette di allocare il paziente alla migliore strategia terapeutica. La stadiazione BCLC consente quindi di unire due aspetti fondamentali: quello della prognosi e quello della terapia, fornendo dei parametri di riferimento per l'elaborazione della strategia terapeutica.

La classificazione BCLC distingue cinque stadi tumorali:

- *stadio molto precoce (BCLC-0)*: pazienti con funzione epatica conservata (Child-Pugh A), tumore singolo di diametro inferiore ai 2 cm in assenza di invasione vascolare o di noduli satelliti. Questi pazienti mostrano un ottimo outcome: la loro sopravvivenza, infatti, a 5 anni dopo resezione o trapianto è dell'80-90% e del 70% dopo trattamenti percutanei [39].

La scelta terapeutica in questa classe di pazienti dipende dalla localizzazione della neoplasia, dal grado di ipertensione portale e dall'eventuale presenza di comorbidità. Se la pressione portale e la bilirubinemia sono nella norma, il trattamento di scelta è costituito dalla resezione. Se invece sono elevate e il paziente non possiede comorbidità importanti si opta per il trapianto di fegato. Nel caso in cui invece il soggetto fosse affetto da altre patologie che controindichino l'inserimento in lista trapianto potranno essere applicate le tecniche di ablazione percutanea ovvero la radiofrequenza (RF) o l'iniezione percutanea di etanolo [39];

- *stadio precoce (BCLC-A)*: pazienti con funzione epatica più o meno conservata (Child-Pugh A e B) e con HCC singolo o con non più di tre noduli di diametro ciascuno ≤ 3 cm. I noduli sopra i 5 cm devono essere considerati in prima istanza per resezione epatica [39] così come i noduli singoli in pazienti con bilirubina inferiore ad 1 g/dL e pressione portale normale. Viceversa se la lesione non è singola o i due parametri sopraccitati risultino aumentati, la migliore scelta sarà rappresentata dal trapianto (qualora il tumore fosse singolo di diametro ≤ 5 cm o

fino a 3 noduli tutti ≤ 3 cm) o per le tecniche di ablazione percutanea sulla base del contesto clinico e delle patologie associate.

La sopravvivenza a 5 anni è del 50-75% a seguito di trattamenti curativi [44] con sopravvivenza mediana di circa 36 mesi [39];

- *stadio intermedio (BCLC-B)*: pazienti con HCC di grandi dimensioni o multinodulare, senza invasione vascolare o diffusione extraepatica, con funzione epatica sostanzialmente conservata (Child-Pugh A e B) e senza sintomi associati al cancro. La metanalisi di Llovet [45] riporta una mediana di sopravvivenza in assenza di terapia di circa 16 mesi circa per questi pazienti e di 19-20 mesi circa dopo trattamento di chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE). Tuttavia, l'outcome dei pazienti in questo stadio è estremamente eterogeneo e può variare da 36 a 45 mesi nei pazienti con eccellente risposta al trattamento di chemioembolizzazione [46] fino a 11 mesi dei pazienti del braccio placebo dello studio SHARP [47].

L'eterogeneità dei pazienti classificati all'interno del BCLC-B si ripercuote nella pratica clinica, dove negli ultimi anni si è reso sempre più evidente come questi pazienti vengano gestiti, da un punto di vista terapeutico, in modo molto variabile ed individualizzato [48], talvolta anche con resezione epatica e trapianto di fegato (nell'ambito dei programmi di downstaging), ovvero con trattamenti curativi, discostandosi in modo sostanziale dalle linee guida e dalle evidenze di letteratura.

- *stadio avanzato (BCLC-C)*: pazienti con sintomi correlati alla patologia neoplastica (valutati attraverso il performance status, PS) di grado moderato e/o con invasione vascolare o diffusione extraepatica. Questi pazienti presentano una breve aspettativa di vita, con una mediana di sopravvivenza di 6 mesi circa. Fino al 2006 non erano disponibili trattamenti di prima linea per pazienti in stadio avanzato ma lo scenario è cambiato con l'introduzione del sorafenib, un inibitore di multiple tirosin chinasi. L'evidenza dell'efficacia del sorafenib nei pazienti in stadio avanzato si basa sui risultati dello studio randomizzato controllato SHARP che ha evidenziato un aumento della sopravvivenza nei soggetti trattati con sorafenib [47];

- *stadio terminale (BCLC-D)*: Child-Pugh C o PS 3-4 che riflette una severa disabilità correlata alla patologia neoplastica. La mediana di sopravvivenza è di 3-

4 mesi o 11% ad 1 anno [39]. Per questi pazienti è indicato il solo trattamento di supporto qualora non candidabili a trapianto di fegato a causa della malattia neoplastica avanzata.

1.2.3 Diagnosi

L'identificazione diagnostica di un nodulo riscontrato durante il programma di sorveglianza in un soggetto cirrotico o portatore di infezione cronica da HBV dipende dalle dimensioni dello stesso (Fig. 3) [39].

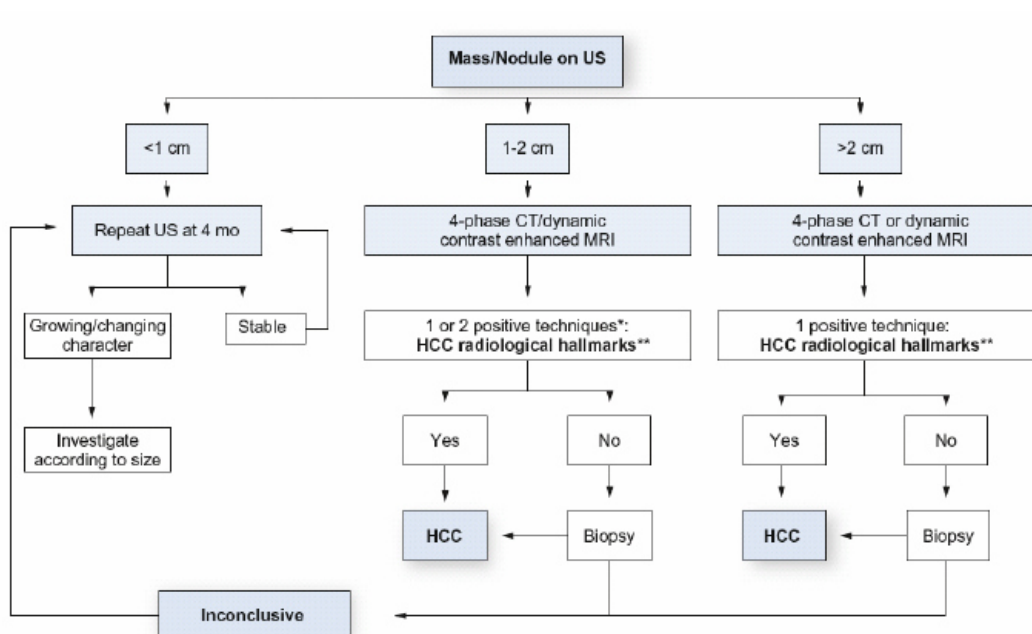


Fig. 3 Algoritmo diagnostico di un nodulo riscontrato durante il programma di sorveglianza in un paziente cirrotico o portatore di infezione cronica da HBV [39].

* Nei centri d'eccellenza è raccomandata una sola tecnica d'immagine con pattern vascolare tipico

** Pattern vascolare tipico per HCC: ipervascolarizzazione in fase arteriosa e washout in fase portale-tardiva.

Lesioni con diametro minore di 1 cm

In considerazione della loro scarsa probabilità di essere HCC, la diagnosi più probabile è infatti rappresentata dai noduli di rigenerazione, è quasi impossibile con le attuali tecniche diagnostiche porre diagnosi certa di HCC [37]. Secondo le

attuali raccomandazioni EASL, i noduli subcentimetrici devono essere monitorati ecograficamente ad intervalli di 4 mesi per il primo anno e, se non si evidenziano cambiamenti dimensionali, rientreranno nel regolare programma di sorveglianza [39].

Lesioni con diametro compreso tra 1 e 2 cm

Date le loro dimensioni, tali lesioni, osservate nel contesto di fegato cirrotico, hanno elevata probabilità di essere di natura neoplastica maligna. Il primo passo diagnostico è lo studio non invasivo contrastografico, utilizzando almeno due tecniche di imaging dinamiche tra TC (tomografia computerizzata) e RM (risonanza magnetica) con mezzo di contrasto alla ricerca di un comportamento vascolare tipico per HCC (ipervascolarizzazione arteriosa e washout in fase portale-tardiva) [39]. La diagnosi delle lesioni comprese tra 1 e 2 cm rimane ancora dibattuta. Le linee guida dell'AASLD (American Association of the Study of the Liver) propongono l'utilizzo di una sola metodica diagnostica contrastografica tra TC o RM con comportamento vascolare tipico per la diagnosi di HCC [38]. Le linee guida europee (EASL) propongono invece l'utilizzo di una sola metodica diagnostica contrastografica in Centri di riferimento e di due metodiche negli altri Centri [39]. Qualora la diagnosi dovesse rimanere dubbia deve essere eseguita una biopsia.

Lesioni con diametro maggiore di 2 cm

La presenza di un nodulo di dimensioni maggiori ai 2 cm su fegato cirrotico è altamente sospetta per HCC. La diagnosi può quindi essere fatta sulla base della presenza di caratteristiche contrastografiche ad una sola metodica imaging tra TC e RM suggestive per HCC (ipervascolarizzazione arteriosa e washout tardivo) [39]. Ciononostante, qualora la lesione avesse caratteristiche atipiche all'imaging, la biopsia è comunque raccomandata.

1.2.4 Strategie terapeutiche

Grazie ai programmi di sorveglianza attualmente la maggior parte dei noduli di HCC viene riscontrata in fase precoce quando ancora la funzionalità epatica è conservata e non sono presenti sintomi riferibili alla neoplasia. Come già detto sopra, l'allocazione al trattamento si basa sul sistema BCLC, approvato sia dalle linee guida americane [38] che europee [39] (Fig. 4). Tuttavia, data la complessità della patologia e l'univocità che caratterizza ogni paziente, per ognuno di essi deve essere valutata la strategia terapeutica più adeguata in quanto il raggiungimento di buoni risultati dipende dalla selezione accurata dei candidati per ciascun trattamento. Le terapie dell'HCC si distinguono in curative e non curative. Quelle considerate curative sono il trapianto di fegato, la resezione epatica e l'ablazione percutanea [49]. Tra le terapie non curative invece, quella che si è dimostrata in grado di migliorare la sopravvivenza in pazienti selezionati con HCC in stadio intermedio, è la TACE [45].

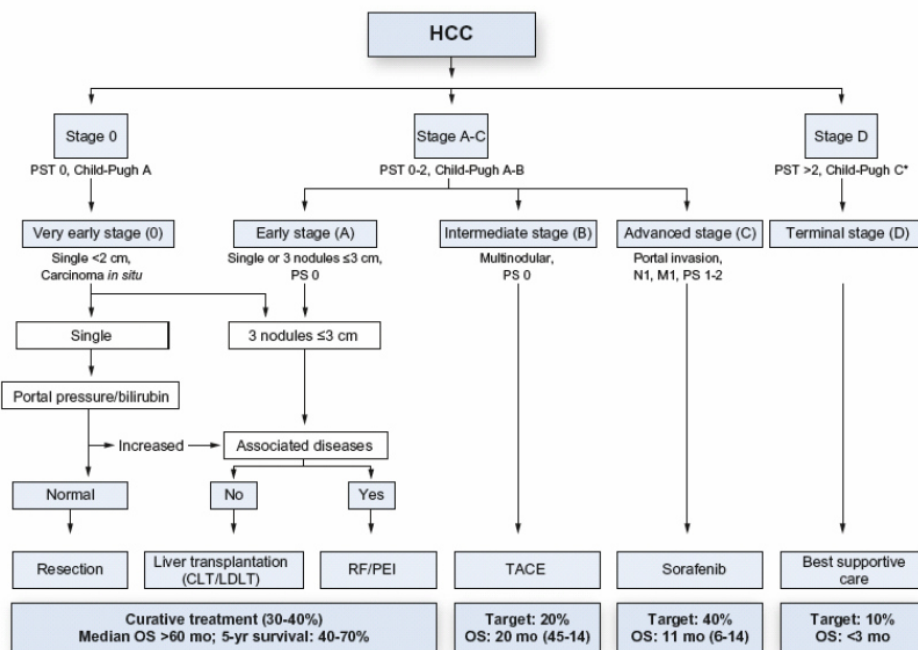


Fig. 4 Staging e trattamento in pazienti con HCC, secondo la stadiazione BCLC [39].

Resezione chirurgica

La resezione chirurgica è il trattamento di scelta nei pazienti con lesione neoplastica singola insorta su fegato non cirrotico o su cirrosi in buon compenso funzionale [39]. Dopo tale trattamento si osserva, nei pazienti cirrotici, una sopravvivenza superiore al 50% a 5 anni [50], con una bassa mortalità perioperatoria (2-3%) [39]. La resezione, insieme al trapianto, consente quindi di perseguire i migliori risultati quando applicata a pazienti adeguatamente selezionati [39]. Tutti i tipi di tumore confinati al fegato possono essere potenzialmente asportati fintanto che la funzione epatica residua è sufficiente ad assicurare un buon outcome [44] ma, i pazienti con HCC su cirrosi, devono essere attentamente valutati prima dell'intervento per il potenziale rischio di scompenso funzionale epatico nel post-operatorio. Alcuni studi hanno dimostrato che livelli normali di bilirubina ($\leq 1\text{g/dL}$) e l'assenza di significativa ipertensione portale (con gradiente pressorio porto-cavale $\leq 10\text{ mmHg}$) sono i migliori fattori predittivi di una buona riuscita della resezione chirurgica con minimo rischio di insufficienza epatica post-operatoria e sopravvivenza a 5 anni superiore al 70% [51,52]. La resezione epatica è quindi il trattamento di scelta nei pazienti con lesione singola e buona funzione epatica definita da normali livelli di bilirubina e normale gradiente pressorio porto-cavale o conta piastrinica $< 100.000/\text{mm}^3$ [39]. La principale complicanza successiva alla resezione è la recidiva tumorale che compare in circa il 70% dei pazienti a 5 anni [52]. Vista la scarsa utilità della TACE e delle chemioterapie sistemiche nel prevenire le recidive, può avere un ruolo il profiling molecolare dell'HCC, in grado di predire il rischio di recidiva e l'outcome. In caso di comparsa di recidiva, il paziente deve essere ristadiato secondo il BCLC e trattato di conseguenza [39].

Trapianto di fegato

Il trapianto di fegato (LT, liver transplant) è il trattamento di scelta nei pazienti che rispettano i "criteri di Milano" [53], costituiti dalla presenza di un nodulo solitario di diametro $\leq 5\text{ cm}$ o di al massimo tre noduli con diametro $\leq 3\text{ cm}$ ciascuno, non candidabili alla resezione [39]. Il trapianto di fegato all'interno dei criteri di Milano comporta una sopravvivenza a 5 anni del 70% e tassi di recidiva

inferiori al 15% [44]. Tale eccellente outcome ha alimentato il dibattito circa l'opportunità di ampliare o meno i criteri di selezione dei pazienti da allocare a trapianto di fegato, cosiddetti protocolli di “downstaging” attraverso i quali accedono a LT anche pazienti che vanno oltre i criteri di Milano [54]. Uno dei principali problemi per i pazienti con HCC candidati al trapianto di fegato è la scarsità di organi disponibili con un conseguente lungo tempo d'attesa in lista e potenziale rischio di dropout dalla stessa. Peraltro il punteggio MELD, che, come abbiamo già detto, è lo score attraverso il quale i pazienti hanno la priorità a ricevere il graft sulla base della loro gravità di malattia, non è in grado di predire la mortalità in lista dei pazienti HCC. Nell'ambito di tale sistema sono state quindi introdotte delle variazioni per pazienti affetti da HCC. Attualmente viene infatti attribuito un punteggio aggiuntivo di 22 punti ai pazienti neoplastici [55] che viene incrementato ogni 3 mesi del 10%. Il problema del dropout è stato inoltre affrontato mediante l'utilizzo di trattamenti “ponte” per i pazienti in attesa di trapianto così da garantire la permanenza in lista per un periodo di tempo più lungo ed aumentare così la possibilità di ricevere il graft. I trattamenti di ablazione percutanea (PEI ed RF) hanno dimostrato un rapporto rischio/beneficio favorevole se effettuati in soggetti in lista d'attesa per più di 6 mesi anche se dati robusti provenienti da RCT non sono disponibili. Anche la TACE è frequentemente impiegata nel trattamento neoadiuvante dei pazienti in lista per trapianto di fegato. La TACE, tuttavia, mostra minori tassi di necrosi rispetto al trattamento di RF [39]. Infine, vi sono evidenze a sostegno dell'efficacia dei trattamenti locoregionali neoadiuvanti anche nel miglioramento dell'outcome post-trapianto.

Ablazione percutanea

L'ablazione percutanea è la più adeguata strategia terapeutica per i noduli di HCC in stadio molto precoce o precoce (BCLC 0-A), quando il trapianto e la resezione non siano indicati [39].

Iniezione percutanea di etanolo (PEI)

La PEI si basa sulla capacità dell'etanolo di penetrare all'interno delle cellule maligne determinando la necrosi coagulativa del tessuto neoplastico e la

trombosi del microcircolo tumorale con conseguente necrosi ischemica del nodulo maligno. Si esegue sotto guida ecografica e ciò consente di valutare in tempo reale la diffusione dell'alcool all'interno del tumore evitandone lo spandimento al di fuori dei margini lesionali. Per quanto concerne l'efficacia della PEI, se la lesione singola è di diametro < 2 cm, la necrosi completa si ottiene nel 90-100% dei casi, se il diametro è 2-3 cm nel 70% dei casi e per diametri di 3-5 cm, nel 50% dei casi [56]. In pazienti con buona funzione epatica (Child-Pugh A) e tumore in stadio precoce, il trattamento ha mostrato tassi di sopravvivenza a 5 anni pari al 47-53% [57]. Il maggior limite della PEI è costituito però dall'elevato tasso di recidiva locale, che può arrivare al 33% in lesioni inferiori a 3 cm e al 43% in noduli maggiori ai 3 cm di diametro [58]. Ciò è conseguenza della disomogenea captazione dell'alcol all'interno della lesione (conseguente al posizionamento inadeguato dell'ago e/o alla presenza di setti intratumorali), della limitata azione sulla diffusione extracapsulare delle cellule neoplastiche e dell'incapacità di creare un margine di ablazione di sicurezza nel parenchima epatico circostante al tumore, dove sono più frequentemente situati i noduli satelliti. Sono state così implementate metodiche alternative di ablazione percutanea con ricorso a microonde, laser o radiofrequenza volte ad incrementare la necrosi tumorale e, conseguentemente, la loro efficacia antitumorale.

Termoablazione con radiofrequenza (RF)

L'RF agisce provocando un danno termico tessutale attraverso l'energia elettromagnetica. Anch'essa viene eseguita sotto guida ecografica. L'RF ha un costo più elevato e maggior rischio di effetti avversi (superiore al 10%) rispetto alla PEI [59-60] con una mortalità legata alla procedura che va dallo 0 allo 0.3% [59-60]. Per la fattibilità della RF è cruciale la localizzazione del nodulo. Ci sono infatti delle aree ad "alto rischio" localizzate a meno di 5 mm dai grandi vasi o organi extraepatici, anche la localizzazione periferica della neoplasia è rischiosa, poiché durante la procedura si può avere una rottura della capsula con rischio di emoperitoneo. L'effetto terapeutico dell' RF è stato ormai accertato grazie a molteplici studi volti a valutare l'outcome del trattamento e attraverso studi randomizzati e di coorte finalizzati a indagare la sopravvivenza a lungo termine

dei pazienti trattati. L'efficacia della procedura è correlata alle dimensioni del tumore e alla presenza di grandi vasi limitrofi (di 3 o più mm) che causano dispersione del calore all'interno del flusso sanguigno. Alcuni trials randomizzati controllati hanno inoltre comparato l'ablazione con RF e la PEI per il trattamento di HCC in stadio precoce [61,62], dimostrando la superiorità della RF [61,62], in termini di un miglior controllo della patologia e un più basso rischio di recidiva (anche se il tasso di recidiva tumorale rimane comunque alto con un 50% a 3 anni e 70% a 5 anni). In tumori di diametro < 2 cm, entrambe le tecniche hanno tassi di risposta completa superiori al 90% e buon outcome a lungo termine [61]. In aggiunta, un trial randomizzato basato sul confronto tra RF e resezione in pazienti con HCC singolo di diametro inferiore ai 5 cm non ha evidenziato differenze significative tra le due metodiche in termini di survival e rischio di recidiva [63].

Chemioembolizzazione ed embolizzazione transarteriosa

Secondo le linee guida attualmente in vigore, la TACE (transarterial chemoembolization) è il trattamento di scelta nei pazienti in stadio tumorale intermedio della classificazione di BCLC con tumore multifocale in assenza di sintomi, invasione vascolare o metastasi distanza [39], comportando un guadagno di sopravvivenza di circa 3-4 mesi [45]. Tale trattamento prevede l'introduzione, mediante accesso femorale o brachiale, di un catetere angiografico ed una angiografia preliminare del tripode celiaco e dell'arteria mesenterica superiore con lo scopo di studiare la vascolarizzazione epatica, individuare eventuali varianti anatomiche ed identificare i noduli ipervascolarizzati riferibili ad HCC. Successivamente, attraverso il catetere viene eseguita l'iniezione intrarteriosa selettiva, nel ramo epatico afferente alla/e lesione/i di HCC, di una miscela composta da uno o più farmaci citotossici (generalmente doxorubicina) e da un mezzo di contrasto oleoso (solitamente il lipiodol). Successivamente viene praticata l'occlusione meccanica (embolizzazione) dei vasi afferenti la zona trattata, attraverso l'uso di agenti embolizzanti. Ciò permette di "risparmiare" il restante parenchima epatico, riducendo gli effetti collaterali sistemici e locali. Una forma alternativa di TACE è la TAE (transarterial embolization), la quale prevede l'esclusiva embolizzazione dell'arteria che vascolarizza il tumore (in assenza di

infusione di chemioterapico) con lo scopo di provocare necrosi ischemica. Una TACE superselettiva subsegmentaria ottiene una percentuale di necrosi completa del 100% se praticata su noduli di dimensioni inferiori a 2 cm, con un tasso di recidiva ad 1 anno del 5% [64]. In caso di coinvolgimento bilobare da parte della neoplasia è opportuno eseguire il trattamento in sedute distinte, intervallandole di almeno 3-4 settimane, per permettere al fegato di conservare la funzione sintetica, che, in caso di trattamento massivo in un tempo, potrebbe risultarne compromessa. L'embolizzazione causa il ristagno del chemioterapico nei noduli neoplastici e allo stesso tempo provoca un'ischemia intralesionale che favorisce la necrosi e incrementa la penetrazione del farmaco all'interno delle cellule tumorali. La necrosi indotta dalla TACE deriva quindi dall'effetto sinergico della concentrazione del farmaco all'interno del tessuto patologico e dall'ischemia, la quale ha importanza sia come fenomeno lesivo in sé sia come fattore che permette la prolungata permanenza del farmaco nelle lesioni bersaglio. La selezione dei soggetti candidabili alla TACE è fonte di dibattito in letteratura, non tutti i pazienti, infatti, possono trarre beneficio da questo trattamento. I candidati ideali sono i pazienti con una o più lesioni focali, non suscettibili di intervento chirurgico o ablazione percutanea, con funzionalità epatica sufficientemente conservata e senza segni di diffusione extraepatica di malattia [39]. La TACE, inoltre, viene utilizzata nei pazienti in lista d'attesa per trapianto di fegato come trattamento "ponte" per ridurre il rischio di drop-out per progressione tumorale (riduzione del dropout a 6 mesi dal 30 al 15%) [65]. E' stato anche proposto l'uso della TACE nel downstaging dell'HCC in pazienti al di fuori dei criteri di Milano, come metodica in grado di ridurre l'estensione tumorale, rendendo il paziente eleggibile al trapianto. Le evidenze in letteratura circa la sopravvivenza dopo trapianto in pazienti così selezionati, tuttavia, non sono univoche, sebbene alcuni Autori riferiscano tassi di sopravvivenza a 5 anni paragonabili a quelli che si ottengono in pazienti trapiantati entro i criteri di Milano [66]. L'efficacia della TACE viene valutata tramite l'esecuzione di una TC o, meno frequentemente RM, ad 1 mese circa dal trattamento. La RM andrebbe riservata ai casi dubbi alla TC, poiché sembra essere più sensibile nella identificazione di tessuto tumorale residuo, non essendo inficiata dagli artefatti tipici della TC determinati della

presenza di lipiodol. Durante la fase post-trattamento, il tumore residuo può recuperare l'apporto nutritivo e continuare a crescere. Ciò ha indotto un dibattito ancora oggi non risolto in letteratura sulla necessità di eseguire ciclicamente il trattamento TACE o eseguirlo "on demand", cioè basandosi sulla risposta tumorale [67]. Si è visto che l'efficacia e la tollerabilità della TACE è maggiore se applicata selettivamente e solo quando sia strettamente necessario. Inoltre, una TACE addizionale un mese dopo l'evidenza di una risposta tumorale completa alla TC, non riduce la percentuale di recidive e non aumenta la sopravvivenza [68]. I limiti della TACE sono rappresentati dalla difficoltà di ottenere una necrosi completa nelle lesioni trattate per cui sono stati introdotti nuovi agenti embolizzanti che dovrebbero aumentarne l'efficacia. L'esempio più significativo è rappresentato dall'utilizzo delle Drug-eluting beads (DEB), che consiste in microsfere di idrogel N-Fil Sulfonato, biocompatibili, non riassorbibili, idrofile e precalibrate, in grado di assorbire e veicolare selettivamente il chemioterapico, rilasciandolo in modo controllato all'interno del nodulo tumorale (Drug-Eluting Beads, Biocompatible UK Limited). Le particelle iniettate si concentrano nel vaso formando un'occlusione permanente e rilasciano il farmaco per circa 14 giorni. Le DEB sono state progettate per essere caricate con Doxorubicina (DC Beads, Doxorubicin loaded Beads). I potenziali vantaggi delle DC Beads sono [69]:

- maggiore concentrazione del farmaco chemioterapico all'interno delle lesioni tumorali trattate e una ridotta concentrazione sistemica;
- rilascio prolungato della Doxorubicina nel tempo e più facilmente prevedibile;
- occlusione vasale più prevedibile rispetto alle particelle non sferiche e minor tasso di occlusione del catetere grazie alla loro deformabilità;
- più facile valutazione della risposta al trattamento e delle eventuali recidive nel follow-up attraverso l'indagine TC.

La necrosi tumorale (approssimativamente del 100%), era maggiore a distanza di una settimana dal trattamento, associata a modeste alterazioni della funzionalità epatica [69]. I primi studi sperimentali sull'uso di microsfere nei pazienti con HCC avevano dimostrato che tale terapia era ben tollerata determinando maggiore necrosi rispetto alla TACE, ma per la valutazione del reale impatto delle DC Beads sulla sopravvivenza si è reso necessario uno studio randomizzato controllato. Quest'ultimo (Precision V) aveva lo scopo di confrontare la

sopravvivenza a 2 anni dei pazienti trattati con microsferi rispetto alla TACE standard. I risultati emersi hanno mostrato un'incidenza di eventi avversi simile tra i due gruppi nei primi 30 giorni dopo il trattamento e risposta al trattamento sovrapponibile tra i due gruppi [70].

Radioembolizzazione

Un ulteriore trattamento transarterioso dell'HCC è la radioembolizzazione con Itrio-90, ovvero l'iniezione intrarteriosa di microsferi caricate con Itrio-90, un isotopo radioattivo in grado di emettere radiazioni β ad alta energia con una penetranza di 2 cm e senza emissione di radiazioni γ . La radioembolizzazione combina la terapia radiante con l'embolizzazione; inoltre è possibile modulare la dose in base al volume del tumore rispetto al volume epatico circostante. Negli ultimi anni, sono stati pubblicati numerosi studi e risultati di trials randomizzati sull'utilizzo di questa metodica in combinazione con chemioterapia, confermando la sicurezza e l'efficacia di questo trattamento. L'indicazione principale per la radioembolizzazione è il trattamento delle neoplasie epatiche in pazienti dove altre terapie sono fallite o non sono indicate, a causa dell'estensione della malattia stessa [71,72].

Trattamenti sistemici

L'enorme avanzamento delle conoscenze relative ai meccanismi molecolari sottesi alla patogenesi dell'HCC avvenuto negli ultimi anni ha permesso di mettere a punto delle terapie molecolari mirate, molte delle quali sono finalizzate a bloccare i meccanismi di trasduzione del segnale responsabile della proliferazione e della sopravvivenza cellulare. Molti degli agenti studiati bloccano i recettori di membrana con attività tirosin chinasi, i cui ligandi sono costituiti da fattori di crescita quali il VEGF, l'EGF, il PDGF e l'HGF. Questi ligandi causano l'attivazione della via di trasmissione del segnale RAS/MAPK e di conseguenza la trascrizione di geni che sono di cruciale importanza per l'induzione della proliferazione cellulare. Come descritto anche in altre neoplasie la mutazione somatica di questi recettori (specialmente l'EGFR), può causare l'attivazione costitutiva di questa via. Inoltre, l'inattivazione dei geni della

soppressione tumorale come RASSFR1 e NORE1 è piuttosto diffusa in stadio avanzato. Il primo bersaglio della terapia molecolare è quindi costituito dai recettori con attività tirosin chinasi per i fattori di crescita cellulare. Il sorafenib (Nexavar®), è un inibitore orale di protein chinasi attivo contro diverse tirosin chinasi e serin/treonin chinasi. Esso cioè blocca degli enzimi specifici, noti come protein chinasi, associati ad alcuni recettori presenti sia sulla superficie delle cellule tumorali, svolgendo a tal livello una funzione di stimolo della crescita e della diffusione cellulare, sia sulla superficie delle cellule endoteliali dei vasi sanguigni che irrorano la massa tumorale, agendo sulla neoangiogenesi. Il sorafenib agisce quindi rallentando la velocità di crescita delle cellule tumorali e bloccando l'apporto di sangue che permette alle cellule tumorali di svilupparsi. L'efficacia del sorafenib nel trattamento dell'HCC, è stata approvata sia dalla FDA sia dall'EMA. In un trial clinico randomizzato in doppio cieco [47] è stata confrontata l'efficacia del sorafenib con quella del placebo in pazienti con HCC in fase avanzata (BCLC-C). Il farmaco è risultato più efficace del placebo nell'aumentare la sopravvivenza globale dei pazienti (da 7.9 mesi a 10.7 mesi) [47].

1.3 INFEZIONE DA HCV

1.3.1 Storia naturale

L'infezione da HCV è causa di un'epatite acuta che va incontro a risoluzione spontanea in circa il 20-25% dei casi; la maggior parte dei pazienti (60-85%) va invece incontro a cronicizzazione con conseguente quadro di epatite cronica, cirrosi (10-20% dei casi in 10-20 anni) ed epatocarcinoma (tasso di incidenza dell'1-4% annuo nel paziente con cirrosi HCV-relata): l'epatopatia terminale secondaria ad epatite C è, inoltre, la più comune indicazione per il trapianto di fegato nel mondo occidentale [73].

Fino all'85% dei pazienti infetti sviluppa un'infezione cronica che può rimanere del tutto asintomatica per decenni; così nella maggior parte dei casi, la diagnosi viene fatta in maniera del tutto accidentale mediante esami ematici eseguiti per

altri motivi che rivelano un incremento delle transaminasi e/o le stimate laboratoristiche di epatopatia evoluta. L'infezione cronica è associata a gradi variabili di infiammazione epatica e progressione della fibrosi, indipendentemente dal genotipo e dalla carica virale.

Il 25% dei portatori cronici di HCV mantiene livelli di transaminasi persistentemente normali, nonostante la positività dell'HCV-RNA; il 75% presenta, invece, un'alterazione degli indici di epatocitonecrosi. I primi hanno solitamente un danno epatico di lieve entità, con prognosi a lungo termine migliore. Per i secondi, invece, una biopsia è la maniera più accurata per verificare quale sia la rilevanza del danno epatico e la relativa prognosi. L'esame istologico valuta due parametri il *grading* (ovvero l'entità dell'attività necroinfiammatoria) e lo *staging* (ovvero l'entità della fibrosi). I pazienti con epatite cronica lieve hanno una malattia epatica a lenta progressione, mentre i pazienti con malattia di entità moderata o severa possono sviluppare cirrosi nell'arco di pochi anni [73].

Sebbene la progressione della malattia epatica avvenga nell'arco di diversi decenni, alcuni cofattori ne possono accelerare il decorso: il consumo di alcool, il diabete mellito, l'età avanzata di acquisizione dell'infezione, la coinfezione con altri virus epatotropi o con il virus dell'HIV. A seconda poi della presenza o meno di tali cofattori, una percentuale variabile dal 10% al 40% dei pazienti con infezione cronica da HCV svilupperà cirrosi [74]. In questi, il rischio di sviluppare HCC è stimato intorno allo 0.4% (in caso di basso grado di fibrosi) e al 7.8% (in caso di fibrosi avanzata).

Molto comuni nel paziente affetto da epatite cronica C sono, inoltre, le manifestazioni extraepatiche [75], che interessano fino al 40% di questi pazienti. Si tratta principalmente di patologie su base immunologica probabilmente innescate da meccanismi di mimetismo molecolare quali la crioglobulinemia mista, le glomerulonefriti, le vasculiti sistemiche, la sindrome di Sjogren, il lichen planus e la porfiria cutanea tarda. Vi è, inoltre, un'associazione tra HCV e il linfoma non-Hodgkin [75].

La diagnosi di epatite C acuta e cronica richiede la ricerca nel siero degli anticorpi specifici (anti-HCV) e dell'HCV-RNA. La ricerca dell'RNA virale può essere effettuata attraverso test (PCR) qualitativo o quantitativo: il primo è molto più sensibile e quindi preferibile ai fini diagnostici, il secondo, invece, è essenziale per il successivo management del paziente ai fini sia prognostici che terapeutici. Come già accennato sopra, il miglior indicatore prognostico nell'epatite cronica C rimane l'istologia epatica. La biopsia, quindi, è tuttora considerata il metodo di riferimento nella valutazione del grado di infiammazione e dello stadio della fibrosi. Metodi non invasivi comprendono, invece, l'utilizzo di marker sierologici e dell'elastografia.

1.3.2 Terapia farmacologica

La terapia ha lo scopo di eradicare l'infezione al fine di evitare l'evoluzione della malattia verso la cirrosi e lo sviluppo delle sue complicanze, compreso l'HCC [76]. L'endpoint, quindi, è ottenere un HCV RNA negativo (non rilevabile) a 12 settimane (sustained virological response, SVR12) e 24 settimane (SVR24) dopo la fine del trattamento. Nei pazienti con fibrosi avanzata o cirrosi, l'eradicazione virale riduce il tasso di scompenso funzionale e il rischio di carcinoma epatocellulare [76], ma non lo annulla [77]. Pertanto, in questi pazienti, la sorveglianza per HCC deve essere mantenuta nel tempo.

La terapia farmacologica, "standard" fino a pochissimi anni fa (ovvero fino al 2011), dell'infezione cronica da virus C si avvaleva dell'associazione di peg-interferone (peg-IFN) e ribavirina [78].

Esistono due tipi di IFN: peg-interferone alfa-2b (somministrato alla dose di 1,5 µg/kg/settimana) e peg-interferone alfa-2a (180 µg/settimana in dose fissa). La somministrazione è effettuata sottocute una volta alla settimana. La ribavirina è un inibitore ad azione diretta che interferisce sulla produzione di RNA virale ed è disponibile in forma di capsule rigide. Deve essere sempre associata ad interferone. La dose è di 15 mg/kg/die per i genotipi 1 e 4 e di 800 mg/die in dose fissa per i genotipi 2 e 3. La ribavirina deve essere assunta quotidianamente ogni 12 ore in associazione al pasto. La durata del trattamento dipende principalmente

dal genotipo virale, dalla carica virale pre-trattamento e dall'andamento della viremia in corso di terapia. Le linee guida indicavano le seguenti schedale terapeutiche [78]:

- Genotipi 1 e 4: durata del trattamento di 48 settimane in caso di risposta virologica rapida (rapid virological response, RVR) o precoce (early virological response, EVR) ovvero HCV-RNA negativo alla 4^a e 12^a settimana rispettivamente. Nei soggetti con risposta virologica ritardata (delayed, DVR) ovvero HCV RNA non rilevabile alla 24^a settimana, veniva suggerita una durata di 72 settimane. Se HCV RNA < 400.000 UI/ml e RVR si poteva optare per regime corto di 24 settimane.
- Genotipi 2 e 3: durata del trattamento di 24 settimane in caso di RVR, di 48 settimane in caso di EVR e DVR. Se HCV RNA < 400.000 UI/ml e RVR si poteva ridurre la durata della terapia a 16 settimane. Tale schema era applicabile anche per i genotipi 5 e 6.

In tutti i genotipi era opportuna la sospensione del trattamento dopo 12 settimane se la riduzione della viremia era inferiore ai 2 log₁₀ UI/ml e dopo 24 settimane in caso di viremia ancora rilevabile (>25 UI/ml). La combinazione di peg-IFN e ribavirina, a seconda del genotipo, risultava più o meno efficace con SVR del 65-82% per i genotipi 2 e 3 e SVR del 40-54% per i genotipi 1 e 4 [78].

Tale regime terapeutico risultava tuttavia gravato da numerosi effetti collaterali, che spesso comportavano la sospensione precoce del trattamento stesso. I principali erano rappresentati da: reazione nella sede di iniezione, cefalea, astenia, febbre, facile affaticabilità, nausea, mialgie, artralgie, secchezza della pelle e delle mucose, diarrea, irritabilità e mancanza di concentrazione, deflessione del tono dell'umore, insonnia, tosse, alopecia, prurito, inappetenza.

Non poche, inoltre, risultavano le controindicazioni all'uso dell'IFN (depressione, psicosi, epilessia, gravi comorbidità, retinopatia, malattie autoimmuni tiroidee, malattia epatica scompensata, conta assoluta dei neutrofili <1500/mmc e/o conta piastrinica <90.000/mmc).

1.3.3 Nuovi farmaci ad azione antivirale diretta

Con la terapia “standard” fin qui descritta (peg-IFN in associazione a ribavirina), non più del 50% dei pazienti, complessivamente, riusciva ad eradicare l’infezione. Come noto, i tassi di risposta sostenuta sono significativamente condizionati dal genotipo virale; in particolare, per il genotipo 1, che è il più diffuso nella popolazione mondiale, i tassi di SVR raggiungevano al massimo il 40-50%. Peraltro, l’importante mole di effetti collaterali che si sviluppava in una quota non trascurabile di pazienti, comportava la sospensione prematura del trattamento nel 10-20% dei soggetti trattati.

Le conoscenze sempre più approfondite sul ciclo replicativo del virus hanno portato all’identificazione degli enzimi virali essenziali per la sua sopravvivenza e replicazione. Da qui, la ricerca si è focalizzata sulla formulazione di nuovi agenti antivirali ad azione diretta (DAA, Direct-Acting Antivirals), inibitori delle proteasi e delle polimerasi.

Nel maggio 2011, la US Food and Drug Administration ha approvato i primi due agenti della nuova (prima) generazione di molecole antivirali ad azione diretta per il trattamento dei pazienti con genotipo 1: telaprevir e boceprevir, entrambi inibitori della NS3/4A proteasi [79].

Questi nuovi agenti, somministrati in associazione a peg-IFN e ribavirina, hanno incrementato i tassi di SVR nei pazienti con HCV genotipo 1, sia “naive” che “experienced” (i.e., relapser e non responder). Nei pazienti naive, trattati con triplice terapia, i tassi di SVR ottenuti erano del 69-75% con telaprevir [80] e del 67-68% con boceprevir [81]. Per quanto concerne, invece, i pazienti experienced i tassi di SVR erano molto condizionati dalla precedente risposta alla terapia. I relapser ottenevano percentuali di SVR piuttosto elevate comprese tra l’83-88% con telaprevir [79] ed il 69-75% con boceprevir [82]; maggiori difficoltà in termini di outcome della terapia si riscontravano, invece, nei non responder, dove i tassi di risposta sostenuta variavano tra il 41% con telaprevir [79] e il 40-52% con boceprevir [82].

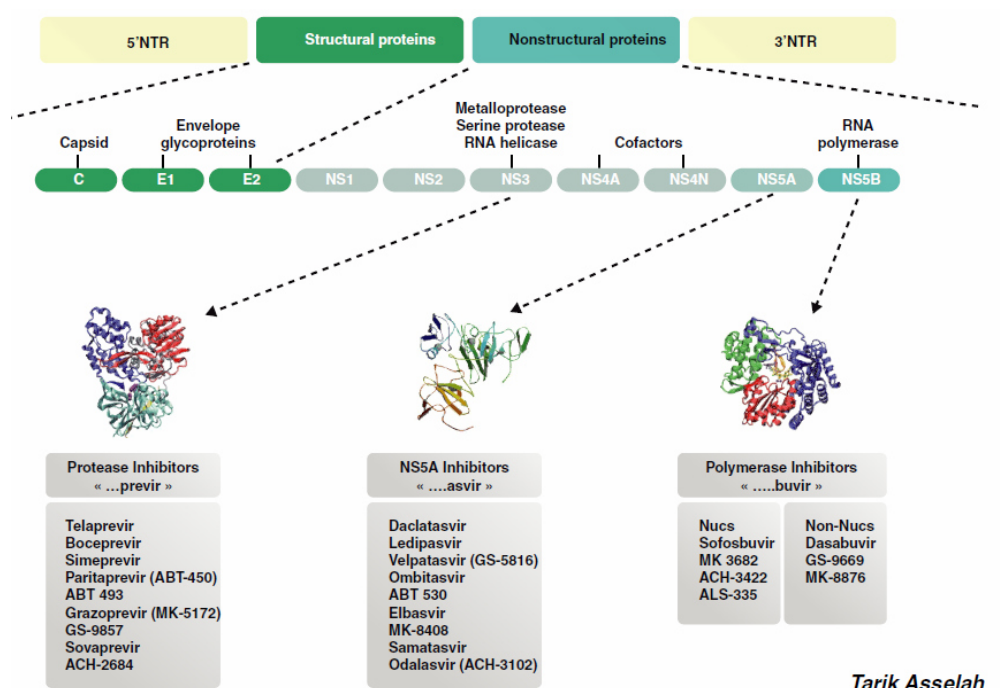
La prima generazione di DAA, tuttavia, non ha soppiantato l’uso dell’interferone, mantenendo lo stesso spettro (potenziato) di effetti collaterali, la lunga durata di terapia e lo svantaggioso rapporto costo/beneficio, in considerazione del fatto che

i tassi di SVR miglioravano, certamente, come detto sopra, ma non raggiungevano la totalità dei pazienti. Per questo motivo gli sforzi della ricerca scientifica si sono intensificati, portando alla nascita e all'approvazione su scala mondiale delle generazioni successive di DAA e dei regimi terapeutici interferon-free. Grazie a questo avanzamento farmacologico, negli ultimi 3 anni si è assistito ad un reale e radicale cambiamento delle prospettive terapeutiche per i malati di epatite C e ciò porterà, verosimilmente nel prossimo decennio, ad una profonda trasformazione dell'epidemiologia di questa infezione nel Mondo.

Anche le nuove generazioni di DAA hanno come target le proteine non strutturali che partecipano alla replicazione virale [83]. Se ne identificano pertanto varie categorie in base alla molecola target (di quelli citati non tutti sono attualmente approdati all'utilizzo nella pratica clinica, vedi Fig. 5):

- inibitori della proteasi NS3 (successivi alla prima generazione già descritta, ovvero telaprevir e boceprevir): simeprevir, paritaprevir, ABT 493, grazoprevir, GS-9857, sovrapprevir, ACH-2684;
- inibitori della proteasi NS5A: daclatasvir, ledipasvir, velpatesvir, ombitasvir, ABT 530, elbasvir, MK-8408, samatasvir, odalasvir;
- inibitori delle polimerasi: sofosbuvir, dasabuvir, MK-3682, ACH-3422, ALS-335, GS-9669, MK-8876.

Fig. 5 Farmaci antivirali ad azione diretta per il trattamento dell'infezione cronica da HCV (tratta da [83]).



Di seguito verranno brevemente descritti i farmaci attualmente in uso in Italia.

Sofosbuvir

Il primo dei DAA ad entrare in scena a livello mondiale nella pratica clinica è stato sofosbuvir, analogo nucleotidico pan-genotipico inibitore della polimerasi RNA dipendente. Negli studi ha dimostrato di indurre alti tassi di guarigione in pazienti con infezione da HCV sia con differente genotipo sia con malattia epatica di differente gravità, sia nel pre- che nel post-trapianto [84]. Sofosbuvir può essere utilizzato in associazione a ribavirina e peg-IFN o in regime interferon-free in combinazione ad altri DAA.

La dose di sofosbuvir è di 400 mg (una compressa) in monosomministrazione giornaliera. Oltre l'80% del farmaco viene escreto per via renale, mentre il 15% viene eliminato nelle feci. Pertanto dovrebbe essere evitato in pazienti con insufficienza renale grave (velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min) o con malattia renale allo stadio terminale. La durata del trattamento è di 12-24

settimane in base al genotipo e allo schema di trattamento. Sofosbuvir non viene metabolizzato dal citocromo P450, ma è trasportato dalla glicoproteina-P (P-gp). I farmaci potenti induttori della P-gp diminuiscono significativamente le concentrazioni plasmatiche del farmaco e possono causarne un ridotto effetto terapeutico. Pertanto sofosbuvir non deve essere somministrato con noti induttori della P-gp, come rifampicina, carbamazepina, fenitoina o erba di San Giovanni.

Simeprevir

Simeprevir è un inibitore della proteasi NS3/4A attivo contro i genotipi 1 e 4 ed approvato in Italia a Maggio 2014 [85]. Anch'esso può essere somministrato con ribavirina e peg-IFN o utilizzato in regimi interferon-free in associazione con altri DAA (sofosbuvir). I regimi terapeutici contenenti simeprevir hanno mostrato alti tassi di SVR, tuttavia va sottolineato che in pazienti con genotipo 1a la presenza del polimorfismo Q80K è associata ad una riduzione significativa della SVR12 (in caso di trattamento con l'associazione simeprevir + ribavirina + peg-IFN), in questi casi, pertanto, viene raccomandato di scegliere alternative terapeutiche [85].

Giunto in circolo, simeprevir si lega nella sua quasi totalità all'albumina e subisce metabolismo ossidativo da parte del CYP3A epatico. L'eliminazione avviene tramite escrezione biliare, mentre l'escrezione renale è trascurabile, motivo per cui non è necessario alcun aggiustamento del suo dosaggio nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata o grave. Parimenti, in virtù del suo metabolismo esclusivamente epatico, non va prescritto in pazienti in classe C di Child. Le principali reazioni avverse riportate in pazienti trattati con simeprevir in combinazione con peg-IFN e ribavirina sono state rash cutaneo (incluso fotosensibilità), prurito e nausea. Poiché simeprevir è un inibitore dei trasportatori OATP1B1 e MRP2 [86], si può documentare una iperbilirubinemia transitoria nel 10% dei casi. Poiché l'enzima primario coinvolto nel metabolismo di simeprevir è il CYP3A4, la co-somministrazione di simeprevir con induttori o inibitori di tale citocromo non è raccomandata in quanto ciò potrebbe portare a una minore o maggiore esposizione al farmaco stesso. Alcune categorie di farmaci, pertanto, sono controindicate in caso di trattamento con simeprevir, tra cui

anticonvulsivanti (carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina), antibiotici (eritromicina, claritromicina, telitromicina), antimicobatterici (rifampicina, rifabutina, rifapentina), antimicotici somministrati per via sistemica (itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, fluconazolo, voriconazolo), desametasone somministrato per via sistemica, cisapride, da evitare anche antiaritmici, warfarin e calcio antagonisti, statine e sedativi/ansiolitici.

Daclatasvir

Daclatasvir è un potente e selettivo inibitore pan-genotipico del complesso NS5A essenziale per la replicazione del virus dell'epatite C, esso, inoltre, inibisce l'assemblaggio dei virioni. Il suo utilizzo è stato approvato ad Agosto 2014. Daclatasvir si è dimostrato efficace nel trattamento dei pazienti affetti da epatite cronica C anche in evoluzione cirrotica in associazione a peg-IFN e ribavirina nei genotipi 1 e 4 [87] ed in associazione a sofosbuvir o simeprevir, in regime interferon-free, nei genotipi 1 e 4 [88,89].

Daclatasvir deve essere somministrato alla dose di 60 mg (una compressa), o 30 mg (una compressa) quando è necessaria una riduzione della dose, una volta al giorno. Circa il 90% del farmaco viene escreto per via fecale e meno del 10% viene escreto nelle urine (principalmente come molecola immodificata). Può essere somministrato anche a pazienti in classe C di Child. Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono stati affaticamento, cefalea e nausea. Essendo un substrato del CYP3A4 e substrato-inibitore della P-gp, la co-somministrazione con forti induttori di CYP3A4 e P-gp deve essere evitata. La dose andrebbe ridotta a 30 mg se co-somministrato con potenti inibitori del CYP3A4 e aumentata a 90 mg in caso di co-somministrazione con potenti induttori.

Associazione Sofosbuvir e Ledipasvir

L'associazione sofosbuvir + ledipasvir (inibitore della proteina NS 5A) è disponibile in una dose fissa, contenente 400 mg di sofosbuvir e 90 mg di ledipasvir in una singola compressa. Da assumere per via orale, una volta al giorno con o senza cibo. L'escrezione di ledipasvir è principalmente biliare. L'associazione può essere proposta in pazienti con insufficienza renale lieve-

moderata (clearance della creatinina non inferiore a 30 ml/min). Sia ledipasvir che sofosbuvir sono trasportati dalla P-gp e la loro co-somministrazione con potenti induttori della stessa andrebbe evitata. Andrebbe inoltre evitata l'associazione con digossina, dabigatran, amlodipina, buprenorfina, ciclosporina, rosuvastatina e carvedilolo. Poiché la solubilità del ledipasvir decrementa al diminuire del pH, gli antiacidi, gli inibitori di pompa protonica e gli antagonisti del recettore H2 ne riducono il suo assorbimento e quindi la sua biodisponibilità. L'utilizzo di questa associazione è approvato per i pazienti con genotipo 1 [90], sono attualmente in corso trials per il genotipo 3.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir

Associazione preconstituita di paritaprevir/ritonavir/ombitasvir da associare quando necessario a dasabuvir. Paritaprevir condivide il meccanismo d'azione con simeprevir ed è busterato con ritonavir (ciò consente una sola somministrazione giornaliera e una dose più bassa di quanto sarebbe richiesta senza ritonavir); ombitasvir appartiene alla stessa classe di daclatasvir e ledipasvir. Dasabuvir è un inibitore non nucleosidico della RNA polimerasi NS 5B. L'utilizzo di questa associazione è approvato per i pazienti con genotipo 1 cirrotici o non cirrotici naive o experienced [91-93].

Paritaprevir e ombitasvir vengono escreti principalmente nelle feci. Dasabuvir viene metabolizzato nel fegato e viene eliminato principalmente tramite la bile con clearance renale minima. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza epatica lieve (Child-Pugh A) o moderata (Child-Pugh B). Al contrario, questa combinazione è controindicata nei pazienti con grave insufficienza epatica (Child-Pugh C), proprio in virtù del metabolismo epatico. Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario per i pazienti con lieve, moderata o grave insufficienza renale. Paritaprevir è metabolizzato principalmente dal CYP3A4, mentre dasabuvir è metabolizzato principalmente dal CYP2C8 e ombitasvir subisce idrolisi. Paritaprevir, dasabuvir e ritonavir inibiscono la P-gp. Ritonavir, inoltre, è un potente inibitore del CYP3A4; in tal modo, la co-somministrazione con farmaci metabolizzati da questo enzima può causare un incremento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci stessi. Numerosi farmaci

sono pertanto controindicati poichè l'elevata esposizione plasmatica porterebbe a gravi eventi avversi, tra cui (per citarne solo alcuni, ma il numero è molto maggiore): alfuzosina, amiodarone, astemizolo, terfenadina, cisapride, simvastatina, sildenafil, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina, erba di S. Giovanni. Da ciò ne deriva che un importante limite all'utilizzo di questi farmaci è rappresentato dalle numerose interazioni farmacologiche, che li rendono poco maneggevoli soprattutto in pazienti anziani, che tipicamente devono affrontare terapia polifarmacologiche per la presenza di multiple comorbidità oltre all'epatopatia. Un'ulteriore co-somministrazione da gestire con molta attenzione e cautela è rappresentata dai farmaci anti-ipertensivi, poiché il loro effetto in corso di terapia antivirale con l'associazione ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir può essere notevolmente potenziato potendo portare ad eventi clinici potenzialmente rilevanti.

In considerazione del loro elevatissimo costo sono stati stabiliti dei "criteri" di utilizzo e prescrivibilità, ciò allo scopo di massimizzare il beneficio clinico per i pazienti e per fare in modo che la corretta allocazione delle risorse favorisca l'accesso alla terapia con DAA a tutti i pazienti affetti da epatite cronica C.

I criteri di eleggibilità definiti da AIFA sono i seguenti [94]:

Criterio 1: pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie ablative chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto di fegato nei quali la malattia epatica sia cruciale per la prognosi.

Criterio 2: fino a Giugno 2015 era il seguente il seguente: recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente ISHAK) o fibrosante colestatica. Attualmente è stato modificato nel seguente: recidiva di epatite HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente clinicamente stabile e con adeguati livelli di immunosoppressione. Pertanto, nel post-trapianto si estende l'eleggibilità al trattamento ai pazienti con fibrosi F0 e F1 (secondo METAVIR). *“Tale modifica è collegata all'impatto favorevole dell'eradicazione del virus HCV anche in condizioni di malattia epatica non particolarmente avanzata, alla disponibilità di nuovi farmaci e dati di evidenza scientifica, ed*

infine alla modifica progressiva della popolazione con reci-diva di epatite C post-trapianto” (comunicato AIFA del 25 giugno 2015).

Criterio 3: epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche correlate al virus C (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B).

Criterio 4: epatite cronica con fibrosi METAVIR = 3 (o corrispondente ISHAK). A ciò fa eccezione sofosbuvir, per il quale il criterio prevede un grado di fibrosi METAVIR > 3.

Criterio 5: pazienti in lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di un'attesa in lista di almeno 2 mesi.

Criterio 6: epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente ISHAK).

Solo per simeprevir è previsto un ulteriore criterio:

Criterio 7: epatite cronica con fibrosi METAVIR F0-F2 (o corrispondente ISHAK).

La Figura 6 contiene gli schemi terapeutici consentiti oggi sulla base dei criteri AIFA già citati, dei farmaci approvati nel nostro Paese, delle loro evidenze scientifiche e del miglior rapporto costo/opportunità [94]. Gli schemi attuali prevedono strategie terapeutiche raccomandate dalle linee guida EASL [95] e consentite dal registro AIFA.

Fig. 6 Schemi terapeutici considerati a miglior rapporto costo/opportunità fra i farmaci in commercio in Italia al 15/01/2016. La tabella attuale prevede esclusivamente strategie terapeutiche raccomandate dalle EASL [95] e consentite dal registro AIFA (figura tratta da [94]).

	genotipo 1	genotipo 4*	genotipo 2	genotipo 3
Pz. cirrotici (Child A/B) criteri 1 e 5	PTVr/OBV+DSV ± RBV ☺📁	PTVr/OBV + RBV		
Pz. Intolleranti o con controindicazioni a PINF	SOF+LDP ± RBV ☺📁	SOF+LDP ± RBV		SOF + DCV* ± RBV
	SOF+SIM ± RBV ☹📁	SOF + DCV ± RBV		SOF + RBV
Pz. non responder ad un 1° tratt. con PINF	SOF+DCV* ± RBV ☹📁	SOF+SIM ± RBV		
Pz. non cirrotici criterio 2, 3, 4 e 6	SOF+DCV* ± RBV ☹📁		SOF + RBV SOF + DCV#	
	SIM+RBV + PIFN* ☺📁	PTVr/OBV + RBV ☺📁		
	PTVr/OBV+DSV ± RBV ☺📁	SOF+LDP ☺📁		
	SOF+RBV ± PIFN* ☺📁	SOF + RBV ± PIFN*		SOF + RBV ± PIFN* ☺📁
	SOF+LDP ☺📁	SIM+RBV + PIFN*		SOF + DCV* ☹📁
	SOF+SIM ± RBV ☹📁	SOF + DCV ± RBV		
	SOF+DCV* ± RBV ☹📁	SOF+SIM ± RBV		

♦ le prove di efficacia disponibili in pazienti cirrotici sono deboli o assenti pur in presenza di un razionale clinico.

* nel criterio 6 l'interferone è controindicato, nel criterio 2 non ne viene consigliato l'uso.

♠ l'uso del DCV a 90 mg/die nei pazienti coinfecti raddoppia il costo del trattamento.

♣ solo criteri 3 e 4 in assenza della mutazione Q80K.

solo in pazienti con anemia basale o con intolleranza/effetti collaterali secondari a RBV nel corso di precedenti trattamenti

In grigio i trattamenti con prove di efficacia non considerate sovrapponibili rispetto agli altri trattamenti presenti.

Abbreviazioni: PINF (PEG-interferon), RBV (ribavirina), SOF (sofosbuvir), SIM (simeprevir); PTVr/OBV (paritaprevir/ritonavir/ombitasvir), DSV (dasabuvir), DCV (daclatasvir).

Didascalia relativa alla simbologia usata per esprimere il rapporto costo/opportunità [94]:

☺📁 favorevole; il costo finale del trattamento è noto perché le condizioni negoziali sono state dichiarate.

☺📁 favorevole; ma il costo finale del trattamento non è noto perché oggetto di negoziazione secretata.

☹📁 sfavorevole; il costo finale del trattamento è sfavorevole anche se non completamente noto (poiché uno dei farmaci dell'associazione è oggetto di negoziazione secretata).

Come già scritto sopra, è noto che la terapia antivirale comporta un miglioramento della sopravvivenza e della prognosi del paziente che riesce ad eradicare il virus, prevenendo l'evoluzione in cirrosi in caso di epatopatia cronica e riducendo il rischio di scompenso funzionale e sviluppo delle complicanze nel paziente cirrotico, compreso dell'HCC, il cui rischio viene tuttavia ridotto ma non annullato [76-78]. Ciò è stato stabilito con studi relativi alla terapia "classica" con interferone peghilato e ribavirina, ancora non vi sono dati sul lungo termine relativamente alle terapie con i DAA, poiché essi sono di più recente utilizzo.

Allo stato attuale, peraltro, non vi sono dati in letteratura in merito al reale beneficio clinico nel breve termine che trae il paziente trattato con i nuovi farmaci antivirali, in termini di “guadagno” immediato di funzione epatica. Da qui nasce il background e lo scopo del secondo lavoro presentato in questa tesi, in cui abbiamo esplorato il possibile ruolo del Child-Pugh modificato (ottenuto includendo la classe 0, che, come abbiamo detto, discrimina con maggiore precisione diverse “classi funzionali” di pazienti che precedentemente venivano uniformate in un’unica classe) nel rilevare l’impatto prognostico e funzionale sul breve termine nel paziente cirrotico trattato con i DAA.

2. BACKGROUND E SCOPO DEGLI STUDI

È ormai ampiamente accettato nella comunità scientifica e nella pratica clinica il concetto che il termine “cirrosi” non sottenda un’unica condizione patologica, bensì un continuum patologico e clinico e che quindi i termini “compensata” e “scompensata” non siano più sufficienti per descrivere uno spettro così ampio di condizioni cliniche e prognostiche [15].

Ciò è ancora più vero nell’ambito dell’epatocarcinoma (HCC). L’HCC, infatti, si può iscrivere in uno qualsiasi dei momenti che vanno dal danno epatico cronico alla cirrosi conclamata.

Attualmente la maggior parte dei pazienti esordisce negli stadi più precoci di malattia e questo grazie ai programmi di sorveglianza implementati dalle principali linee guida e società scientifiche. La maggior parte dei pazienti viene quindi a cadere nella classe funzionale A di Child, che tuttavia non è sufficientemente sfaccettata per poter discriminare fra il paziente che sviluppa cancro su epatite cronica ed il paziente che lo sviluppa su un livello di fibrosi via via più avanzato e questi sono pazienti diversi in termini prognostici e gestionali terapeutici [15]. L’idea di ampliare lo spettro prognostico del Child-Pugh è nata da un gruppo di lavoro orientale [31] che ha recentemente proposto una nuova classe di Child definita “0” che identifica i pazienti con malattia cronica di fegato ma con riserva funzionale perfettamente conservata, definita secondo i seguenti criteri:

- albumina ≥ 4 g/dl
- bilirubina ≤ 0.8 mg/dl
- prolungamento del PT < 0 secondi (INR ≤ 1.1)
- assenza di ascite
- assenza di encefalopatia.

Applicando il Child Pugh modificato alla loro coorte di pazienti con prima diagnosi di HCC (popolazione totale di 2654 pazienti) riclassificano come “0” il 17% della popolazione totale, ovvero il 23% dei pazienti che secondo il Child-Pugh classico appartenevano alla classe A. Nella loro popolazione l’eziologia principale di HCC è rappresentata dall’epatite B sia nella popolazione totale sia,

in particolare, nella categoria dei Child 0 (in effetti è noto che l'epatite B può portare a cancro precocemente nella storia naturale della malattia). Analizzando l'estensione tumorale alla diagnosi i pazienti in classe 0 esordivano nel 70% dei casi come noduli singoli di piccole dimensioni e, pertanto, erano più frequentemente suscettibili di resezione chirurgica. L'analisi dell'overall survival mostra tassi di sopravvivenza significativamente migliori per i pazienti in classe 0 rispetto alle altre classi ed in particolare rispetto ai pazienti in classe A.

Questo studio apre la frontiera alla ridefinizione del Child-Pugh score, che nella sua versione modificata, grazie all'introduzione della classe 0, permette di discriminare con maggiore precisione diverse tipologie di pazienti in termini prognostici, precedentemente uniformati e inclusi in un'unica classe. Ciò risulta applicabile, in particolare, in contesti specifici della cirrosi, ad esempio nell'ambito dell'HCC. Da qui nasce il background e lo scopo dello studio 1 presentato in questa tesi, in cui il nostro gruppo ha avuto la curiosità di validare il Child-Pugh modificato sulla coorte dei pazienti ITA.LI.CA, quindi su una popolazione occidentale.

Per lo studio 2 abbiamo esplorato il possibile ruolo del Child-Pugh modificato (ottenuto includendo la classe 0) nel rilevare l'impatto prognostico e funzionale sul breve termine nel paziente cirrotico trattato con i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA). In questo ambito, infatti, allo stato attuale, non vi sono dati in letteratura in merito al reale beneficio clinico che il paziente trattato con i nuovi farmaci antivirali trae nel breve termine, in termini di "guadagno" immediato di funzione epatica.

3. PAZIENTI E METODI

3.1 Studio 1

Il database ITA.LI.CA (Italian Liver Cancer) attualmente contiene i dati di 6669 pazienti con prima diagnosi di HCC arruolati consecutivamente dal 1987 al 2014 in 21 Centri di riferimento italiani per la gestione di questa tipologia di pazienti. I dati vengono inseriti prospetticamente e aggiornati ogni 2 anni con le informazioni relative al follow-up dei pazienti. Per quanto riguarda il presente studio abbiamo incluso i pazienti di cui erano noti in modo completo i dati relativi alla classe di Child-Pugh, ne sono pertanto stati esclusi 1213. I restanti 5456 sono stati classificati in base alla “nuova” classificazione di Child-Pugh, ovvero implementando la nuova classe 0, che viene definita secondo i seguenti criteri:

- albumina ≥ 4 g/dl
- bilirubina ≤ 0.8 mg/dl
- prolungamento del PT < 0 secondi (INR ≤ 1.1)
- assenza di ascite
- assenza di encefalopatia.

I test di laboratorio sono stati ottenuti mediante le metodiche convenzionali disponibili in commercio. Per ogni paziente è stato inoltre calcolato lo score di MELD mediante la formula originale proposta dalla Mayo Clinic [27]: $3.78 \times \log_e(\text{bilirubina [mg/dl]}) + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 9.57 \times \log_e(\text{creatinina [mg/dl]})$. La diagnosi di HCC è stata posta in base a prelievo bioptico eco-guidato o in base alle caratteristiche dei noduli alle tecniche di imaging con mezzo di contrasto, come indicato dalle linee guida già esposte nella parte introduttiva [38,39]. Le dimensioni delle neoplasie e lo stadio sono stati stabiliti in base alle immagini radiologiche e il performance status (PS) è stato calcolato in base all'Eastern Cooperative Oncology Group [96]. Il PS 0 viene assegnato ai pazienti asintomatici (nessuna restrizione alle attività della vita quotidiana), il PS 1 ai pazienti sintomatici ma che possono essere gestiti completamente in via ambulatoriale (restrizione per le attività fisiche più pesanti, ma appunto con gestione ambulatoriale e in grado di effettuare un lavoro non pesante o sedentario), il PS 2 è assegnato a pazienti che non sono in grado di lavorare, ma

che riescono a mantenere autonomamente la cura di sé e che possono essere gestiti in via ambulatoriale, il PS 3 riguarda pazienti sintomatici e che trascorrono a letto almeno il 50% del loro tempo e il PS 4 identifica pazienti severamente compromessi e allettati. Lo stadio della neoplasia è stato inoltre stabilito in base alla classificazione BCLC [39], già esplicitata precedentemente.

La sopravvivenza dei pazienti è stata calcolata come intervallo di tempo (espresso in mesi) tra la diagnosi di HCC e la morte o l'ultimo dato di follow-up disponibile.

Analisi statistica.

Le variabili continue sono state espresse come valori medi con la relative deviazione standard (DS), le variabili discrete come valori assoluti e relative frequenza. Il confronto fra le variabili continue è stato effettuato utilizzando il test Mann–Whitney ed il confronto fra variabili discrete mediante il Fisher exact test o il χ^2 test. Le variabili sono state analizzate mediante regressione logistica univariata, le variabili che hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra i gruppi sono state inserite quindi in una regressione logistica multivariata per valutare l'interazione tra le variabili ed escludere eventuali effetti confondenti. L'analisi di sopravvivenza è stata eseguita con il metodo Kaplan–Meier ed il confronto statistico è stato analizzato con il log-rank test. Una $p < 0.05$ è stata considerata statisticamente significativa. L'analisi statistica è stata effettuata mediante SPSS 13.0.

3.1 Studio 2

Per il secondo studio sono stati arruolati consecutivamente 53 pazienti afferenti al Poliambulatorio Epatologico dell'Unità Operativa di Medicina Interna del Prof. L. Bolondi (Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna, Italia), affetti da epatopatia cronica evoluta HCV-relata che hanno intrapreso un trattamento antivirale con i nuovi farmaci ad azione diretta (DAA) in regime interferon-free da Luglio 2014 a Novembre 2015.

Anche questa popolazione è stata classificata in base alla “nuova” classificazione di Child-Pugh, ovvero implementando la nuova classe 0, che viene definite secondo i seguenti criteri:

- albumina ≥ 4 g/dl
- bilirubina ≤ 0.8 mg/dl
- prolungamento del PT < 0 secondi (INR ≤ 1.1)
- assenza di ascite
- assenza di encefalopatia.

Il Child-Pugh, secondo questa nuova classificazione, è stato ricalcolato ad ogni follow-up visit durante il trattamento antivirale, ovvero alle settimane di trattamento: 4, 8, 12, 24, al termine del trattamento stesso e a 12 settimane dal termine della terapia. Ai pazienti in classe 0 di Child è stato applicato un punteggio (score) di 4 (per distinguerli dallo score dei pazienti in classe A5 di Child).

I test di laboratorio sono stati ottenuti mediante le metodiche convenzionali disponibili in commercio. In particolare la viremia è stata quantificata in base al test Roche-Taqman, in dotazione presso il nostro Policlinico. Per ogni paziente è stato inoltre calcolato lo score di MELD mediante la formula originale proposta dalla Mayo Clinic [27].

Il tipo di trattamento, scelta del/dei DAA e della durata della terapia, è stata stabilita in base alle linee guida disponibili al momento dell’inizio della terapia per ogni paziente (linee guida EASL, linee guida di indirizzo regionale dell’Emilia Romagna).

Analisi statistica.

L’andamento del compenso funzionale epatico prima, durante (alle settimane di trattamento: 4-8-12-24) e dopo 12 settimane dal termine della terapia antivirale è stato monitorato calcolando il Child-Pugh e il MELD per ogni paziente. I cambiamenti del Child-Pugh, in particolare, sono stati considerati nel seguente modo: percentuale di pazienti che migliorano lo score di almeno 1 punto a 12 settimane di terapia, al termine della terapia e a 12 settimane dalla fine della

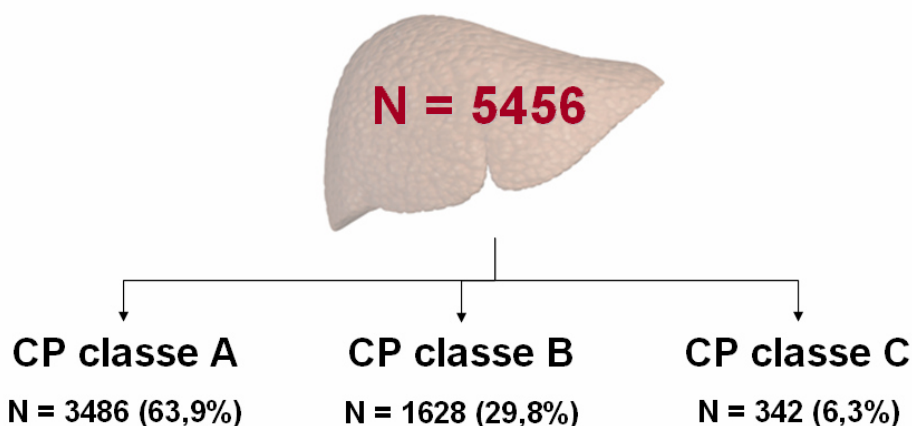
stessa; percentuale di pazienti che migliorano la classe di Child a 12 settimane di terapia, al termine della terapia e a 12 settimane dalla fine della stessa; percentuale di pazienti che rimangono nella stessa classe di Child a 12 settimane di terapia, al termine della terapia e a 12 settimane dalla fine della stessa; percentuale di pazienti che peggiorano lo score di almeno 1 punto a 12 settimane di terapia, al termine della terapia e a 12 settimane dalla fine della stessa; percentuale di pazienti che passano dalla classe A alla classe 0 di Child a 12 settimane di terapia, al termine della terapia e a 12 settimane dalla fine della stessa. La significatività statistica del miglioramento nel tempo dello score di Child di almeno 1 punto è stata calcolata mediante il cochrans Q test. L'andamento del MELD è stato calcolato mediante il t test di Student. Una $p < 0.05$ è stata considerata statisticamente significativa. L'analisi statistica è stata effettuata mediante SPSS 13.0.

4. RISULTATI

4.1 Studio 1

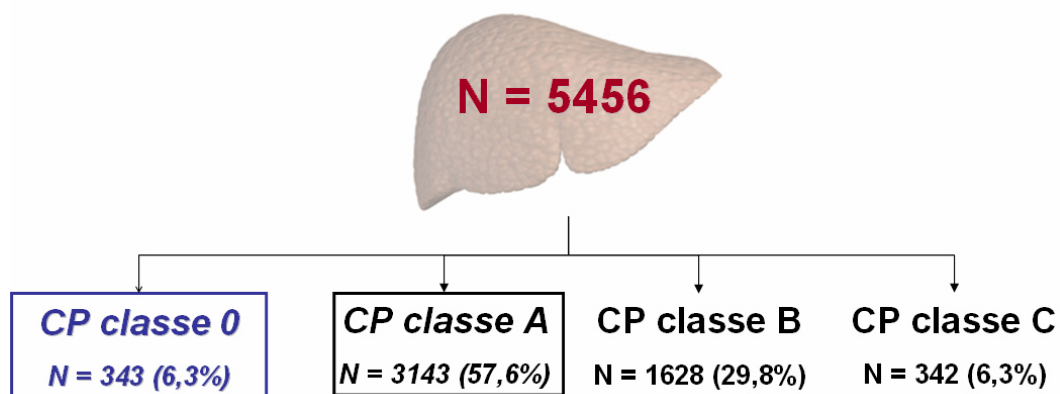
Questa è la distribuzione dei pazienti dello studio secondo la classificazione originale Child-Pugh (Figura 1):

Figura 1. Distribuzione dei pazienti della popolazione in studio secondo le classi originali Child-Pugh.



Introducendo la classe 0 il 10,9% dei pazienti precedentemente classificato come A viene riclassificato come 0, ovvero il 6,3% della popolazione totale (Figura 2).

Figura 2. Distribuzione dei pazienti della popolazione secondo le “nuove” classi Child-Pugh, ovvero introducendo la classe 0.



La Tabella 1 mostra le caratteristiche generali della popolazione analizzata.

Tabella 1. Caratteristiche generali della popolazione in esame.

Variabile	Totale pazienti (n = 5456)	CP 0 (n = 343)	CP A (n = 3143)	CP B (n = 1628)	CB C (n = 342)	P value
Età (media, DS)	67.3 (10.3)	67.8 (9.1)	67.9 (10.0)	66.9 (10.6)	63.4 (11.5)	<0.0001
Sesso maschile, n (%)	4052 (74.3)	274 (68)	2310 (57.0)	1208 (29.8)	260 (64)	0.066
Eziologia, n (%)*						
HBV	663 (12.4)	53 (15.8)	387 (58.4)	182 (27.4)	41 (6.2)	0.154
HCV	3120 (58.4)	201 (60)	1847 (60.1)	904 (29.1)	168 (5.4)	0.002
HBV+HCV	168 (3.1)	12 (3.4)	100 (59.5)	41 (24.5)	15 (8.9)	0.248
Alcohol	843 (15.8)	37 (11)	431 (51.1)	298 (35.3)	77 (9.2)	<0.0001
Altro	547 (10.2)	32 (9.5)	308 (56.4)	175 (32.0)	32 (5.8)	0.724
Sorveglianza **	2907 (55.4)	200 (69)	1812 (62.4)	769 (26.4)	126 (4.3)	<0.0001
Esami di laboratorio						
Albumina, g/dl (media, DS)	3.5 (0.6)	4.3 (0.3)	3.7 (0.4)	3.1 (0.5)	2.7 (0.5)	<0.0001
Creatinina, mg/dl (media, DS)	1.2 (4.4)	1.0 (0.6)	1.1 (3.2)	1.5 (6.7)	1.2 (0.6)	0.007
Bilirubina, mg/dl (media, DS)	1.8 (2.8)	0.7 (0.5)	1.1 (0.5)	2.4 (3.0)	6.7 (6.9)	<0.0001
Urea, mg/dl (media, DS)	39.5 (23.0)	40.4 (16.7)	37.0 (18.9)	40.8 (24.2)	53.4 (41.6)	<0.0001
INR (media, DS)	1.2 (0.3)	1.0 (0.1)	1.1 (0.2)	1.3 (0.4)	1.7 (0.5)	<0.0001
AFP (ng/ml): ***						
0-20, n (%)	2511 (52.5)	193 (7.7)	1519 (60.5)	676 (26.9)	123 (4.9)	<0.0001
20-200, n (%)	1293 (27.0)	58 (4.5)	790 (61.1)	384 (29.7)	61 (4.7)	0.001
>200, n (%)	977 (20.4)	49 (5.0)	480 (49.2)	340 (34.8)	108 (11.0)	<0.0001
Performance status ≤ 1 ****	4104 (87.6)	304 (74)	2529 (61.6)	1123 (27.4)	148 (3.6)	<0.0001
Estensione tumorale*****						
Dimensioni del nodulo maggiore, cm, media (DS)	3.8 (2.8)	3.7 (2.4)	3.7 (2.8)	4.0 (2.6)	4.3 (2.9)	0.001
Nodulo singolo <10 cm, n (%)	2769 (51.6)	225 (8.1)	1738 (62.8)	693 (25.0)	113 (4.1)	<0.0001
Multinodulare, n (%)	2106 (39.2)	100 (4.7)	1125 (53.5)	722 (34.3)	159 (7.5)	<0.0001
Nodulo singolo ≥10 cm o diffuso, n (%)	360 (6.7)	11 (3.1)	148 (41.1)	149 (41.4)	52 (14.4)	<0.0001
Pattern infiltrativo, n (%)	134 (2.5)	3 (2.2)	82 (61.2)	39 (29.1)	10 (7.5)	0.232
Funzione epatica						
Ascite*****	1700 (31.2)	0	316 (18.6)	1068 (62.8)	316 (18.6)	<0.0001
Encefalopatia *****	355 (6.5)	0	15 (4.2)	182 (51.3)	158 (44.5)	<0.0001
Varici esofagee*****	2369 (55.0)	50 (2.1)	1159 (48.9)	925 (39.1)	235 (9.9)	<0.0001
Tipo di trattamento*****						
Trapianto, n (%)	105 (2.3)	2 (1.9)	38 (36.2)	51 (48.6)	14 (13.3)	<0.0001
Resezione, n (%)	638 (13.9)	88 (13.8)	468 (73.3)	77 (12.1)	5 (0.8)	<0.0001
Alcolizzazione, n (%)	758 (16.6)	57 (7.5)	478 (63.1)	202 (26.6)	21 (2.8)	0.002
Radiofrequenza, n (%)	954 (20.8)	71 (7.4)	657 (68.9)	211 (22.1)	15 (1.6)	<0.0001
Chemoembolizzazione, n (%)	1563 (34.2)	90 (5.7)	969 (62.1)	465 (29.7)	39 (2.5)	<0.0001
Sorafenib, n (%)	212 (4.6)	6 (2.8)	126 (59.4)	79 (37.3)	1 (0.5)	<0.0001
Altro, n (%)	479 (10.5)	19 (4.0)	249 (52.0)	170 (35.4)	41 (8.6)	<0.0001
Best Supportive Care, n (%)	421 (9.2)	6 (1.4)	94 (22.4)	206 (48.9)	115 (27.3)	<0.0001
Stadio BCLC: *****						
Stadio 0, n (%)	254 (4.7)	42 (12.4)	212 (83.5)	0	0	<0.0001
Stadio A, n (%)	2141 (39.9)	160 (47.3)	1444 (67.4)	537 (25.1)	0	<0.0001
Stadio B, n (%)	972 (18.1)	69 (20.4)	598 (61.5)	305 (31.4)	0	<0.0001
Stadio C, n (%)	1483 (27.6)	64 (18.9)	790 (53.3)	629 (42.4)	0	<0.0001
Stadio D, n (%)	518 (9.6)	3 (0.6)	45 (8.7)	128 (24.7)	342 (66.0)	<0.0001

Legenda alla Tabella 1. *dati disponibili in 5341 pazienti; ** dati disponibili in 5249 pazienti; *** dati disponibili in 4781 pazienti; **** dati disponibili in 4686 pazienti; ***** dati disponibili in 5369 pazienti; ***** dati disponibili in 5452 pazienti; ***** dati disponibili in 5452 pazienti; ***** dati disponibili in 4306 pazienti; ***** dati disponibili in 4575 pazienti; ***** dati disponibili in 5368 pazienti.

Analizzando le principali caratteristiche vediamo come l'eziologia prevalente nella popolazione generale sia rappresentata dall'epatite C, a seguire l'eziologia alcolica e l'HBV. All'interno della classe 0, invece, l'epatite B è la seconda causa dopo l'HCV, la terza causa è rappresentata dalla coinfezione HCV+HBV. Nel Child A, nuovamente, l'HBV torna al terzo posto, dopo HCV e coinfezione virale. Dalla tabella emerge inoltre che i pazienti in classe 0 e A sono più frequentemente in sorveglianza. Essi, inoltre, presentano più di sovente un PS conservato (≤ 1).

Per quanto riguarda l'estensione tumorale i pazienti in classe 0 esordiscono più frequentemente con nodulo singolo di piccole dimensioni e, pertanto, nella gestione terapeutica sono più frequentemente trattati con tecniche curative radicali conservative (resezione chirurgica e radiofrequenza).

I pazienti in classe 0, infine, li ritroviamo frequentemente in stadio 0 e A di BCLC ma è interessante notare come in una quota non piccola (il 20.4%) esordiscano nello stadio intermedio di BCLC e questo è un dato interessante e che emergerà nell'analisi dei risultati più avanti.

Si precisa che per ogni variabile il dato non è disponibile nella totalità dei pazienti, le percentuali sono state però ricavate rapportandole comunque al totale teorico. Nella legenda delle tabelle viene fornito, per ogni variabile, il totale effettivo dei pazienti per il quale il dato è disponibile nel database ITA.LI.CA.

Tabella 2. Confronto fra i pazienti appartenenti alla classe 0 di Child e alla classe A.

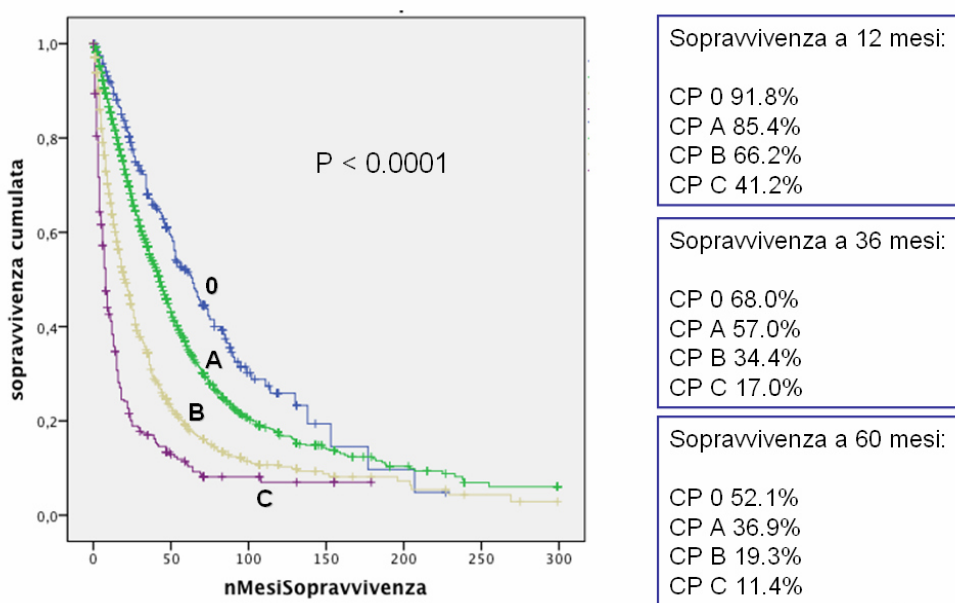
Variabile	Totale pazienti (n = 3486)	CP 0 (n = 343)	CP A (n = 3143)	P value	D value
Età, media (DS)	67.9 (9.9)	67.8 (9.1)	67.9 (10.0)	0.889	-0.010
Sesso maschile, n (%)	2584 (74.1)	274 (79.9)	2310 (73.5)	0.011	0.107
Eziologia*					
HBV	440 (12.9)	53 (15.4)	387 (12.3)	0.103	0.064
HCV	2048 (60.1)	201 (58.6)	1847 (58.8)	1.000	-0.002
HBV+HCV	112 (3.3)	12 (3.5)	100 (3.2)	0.746	0.012
Alcohol	468 (13.7)	37 (10.8)	431 (13.7)	0.155	-0.063
Altro	340 (10.0)	32 (9.3)	308 (9.8)	0.848	-0.011
Diagnosi in corso di sorveglianza, n (%)**	2012 (59.8)	200 (58.3)	1812 (57.6)	1.000	0.009
Esami di laboratorio					
Albumina, g/dl, media (DS)	3.8 (0.5)	4.3 (0.3)	3.7 (0.4)	<0.0001	1.697
Creatinina, mg/dl, media (DS)	1.0 (3.0)	1.0 (0.6)	1.1 (3.2)	0.698	-0.043
Bilirubina, mg/dl, media (DS)	1.1 (0.5)	0.7 (0.5)	1.1 (0.5)	<0.0001	-0.800
Urea, mg/dl, media (DS)	37.4 (18.7)	40.4 (16.7)	37.0 (18.9)	0.008	0.191
INR, media (DS)	1.1 (0.2)	1.0 (0.1)	1.1 (0.2)	<0.0001	-0.632
AFP, ng/ml: ***					
- 0-20, n (%)	1712 (55.4)	193 (56.3)	1519 (48.3)	0.001	0.133
- 20-200, n (%)	848 (27.4)	58 (16.9)	790 (25.1)	0.001	-0.143
- >200, n (%)	529 (17.1)	49 (14.3)	480 (15.3)	0.747	-0.020
Performance Status ≤ 1****	2833 (93.8)	304 (88.6)	2529 (80.5)	0.009	0.161
Estensione tumorale *****					
Dimensioni del nodulo maggiore, cm, media (DS)	3.7 (2.8)	3.7 (2.4)	3.7 (2.8)	0.753	0.000
Nodulo singolo <10 cm, n (%)	1963 (57.2)	225 (65.6)	1738 (55.3)	<0.0001	0.150
Multinodulare, n (%)	1225 (35.7)	100 (29.1)	1125 (35.8)	0.012	-0.101
Nodulo singolo ≥10 cm o diffuso, n (%)	159 (4.6)	11 (3.2)	148 (4.7)	0.223	-0.055
Pattern infiltrativo, n (%)	85 (2.5)	3 (0.9)	82 (2.6)	0.043	-0.094
Funzione epatica					
Ascite *****	316 (9.1)	0	316 (10.0)	<0.0001	-0.334
Encefalopatia *****	15 (0.4)	0	15 (0.5)	0.388	-0.069
Varici esofagee *****	1209 (44.5)	50 (14.6)	1159 (36.9)	<0.0001	-0.373
Tipo di trattamento *****					
Trapianto di fegato, n (%)	40 (1.3)	2 (0.6)	38 (1.2)	0.426	-0.047
Resezione epatica, n (%)	556 (18.4)	88 (25.6)	468 (14.9)	<0.0001	0.191
Alcolizzazione, n (%)	535 (17.7)	57 (16.6)	478 (15.2)	0.473	0.027
Radiofrequenza, n (%)	728 (24.1)	71 (20.7)	657 (20.9)	0.943	-0.004
Chemoembolizzazione, n (%)	1059 (35.0)	90 (26.2)	969 (30.8)	0.073	-0.072
Sorafenib, n (%)	132 (4.4)	6 (1.7)	126 (4.0)	0.036	-0.096
Altro, n (%)	268 (8.8)	19 (5.5)	249 (7.9)	0.132	-0.067
Best Supportive Care, n (%)	100 (3.3)	6 (1.7)	94 (3.0)	0.232	-0.058
Stadio BCLC: *****					
Stadio 0, n (%)	254 (7.4)	42 (12.2)	212 (6.7)	0.001	0.133
Stadio A, n (%)	1604 (46.8)	160 (46.6)	1444 (45.9)	0.863	0.010
Stadio B, n (%)	667 (19.5)	69 (20.1)	598 (19.0)	0.664	0.019
Stadio C, n (%)	854 (24.9)	64 (18.6)	790 (25.1)	0.007	-0.111
Stadio D, n (%)	48 (1.4)	3 (0.9)	45 (1.4)	0.623	-0.037

Legenda alla Tabella 2. *dati disponibili in 3408 pazienti; ** dati disponibili in 3366 pazienti; *** dati disponibili in 3089 pazienti; **** dati disponibili in 3019 pazienti; ***** dati disponibili in 3432 pazienti; ***** dati disponibili in 3482 pazienti; ***** dati disponibili in 2717 pazienti; ***** dati disponibili in 3025 pazienti; ***** dati disponibili in 3427 pazienti.

Il confronto fra le classi 0 e A (Tabella 2) mostra, per la classe 0: valori più bassi di AFP, PS più frequentemente ≤ 1 , più frequente esordio tumorale come nodulo singolo, meno frequente presenza di varici esofagee, più frequente trattamento del tumore mediante resezione chirurgica e più frequente esordio in BCLC stadio 0.

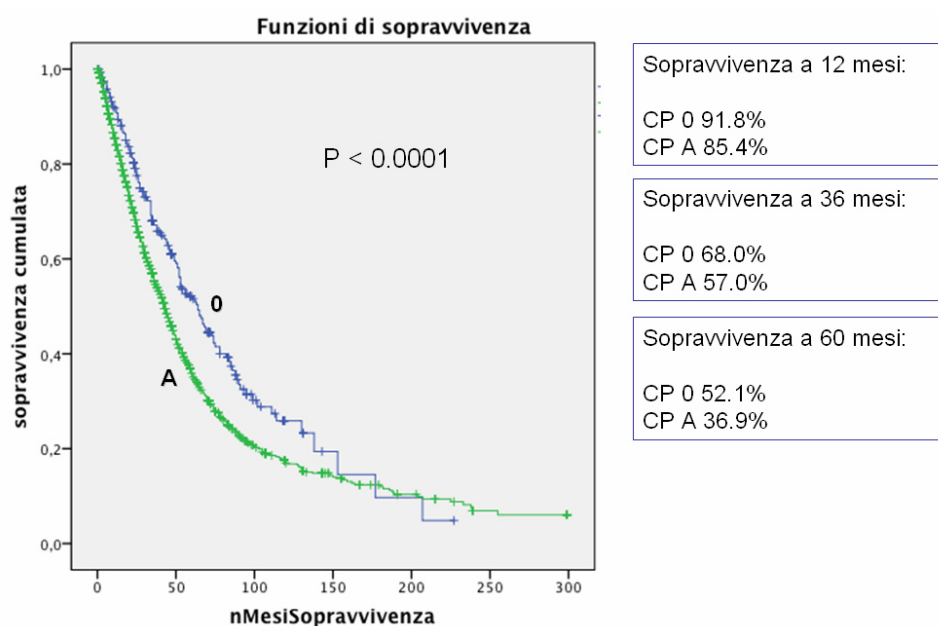
L'analisi delle sopravvivenze fra le diverse classi di Child mostra come la classe 0 si stacchi significativamente a 1, 3 e 5 anni dalle altre classi, in particolare dalla classe A (Figura 3). L'overall survival mediana si differenzia fra le diverse classi in modo statisticamente significativo (mesi; 95% IC): CP 0 64 (54.5-73.4), A 43 (40.7-45.3), B 21 (19.1-22.8), C 8 (6.7-9.2), $p < 0.0001$. Si precisa che l'analisi di sopravvivenza comprensiva di tutte le classi di Child è stata effettuata utilizzando i dati dei pazienti inseriti nel database fino al 31/12/2013. Questa scelta è stata fatta per far sì che ogni paziente avesse un tempo di follow up sufficiente al fine di mettere in risalto le reali differenze di sopravvivenza fra i diversi gruppi.

Figura 3. Curve di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni per le diverse classi Child-Pugh della popolazione in studio.



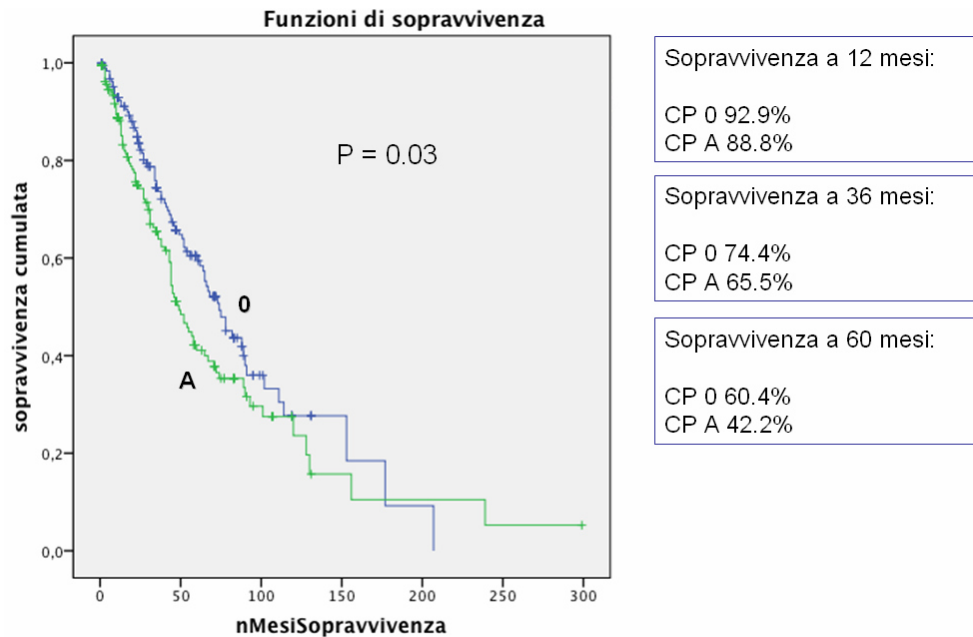
Il confronto della sopravvivenza fra le classi 0 e A mostra una differenza statisticamente significativa a 1, 3 e 5 anni ($p < 0.0001$) (Figura 4). Anche in questo caso (confronto classe 0 e A) l'analisi di sopravvivenza è stata effettuata utilizzando i dati dei pazienti inseriti nel database fino al 31/12/2013. Anche in questo caso ciò è stato fatto per risaltare le differenze di sopravvivenza fra le due diverse classi avendo un tempo di follow up sufficientemente lungo.

Figura 4. Curve di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni per le classi 0 e A.



L'analisi della sopravvivenza fra la classe 0 e A dopo analisi propensity, cioè al netto delle variabili risultate significative all'analisi univariata (ovvero: età, sesso, HCC singolo o multinodulare, resezione chirurgica, presenza di ascite, di varici esofagee, trattamento con sorafenib, stadi 0 e C di BCLC, performance status e AFP), mostra a 1, 3 e 5 anni la forbice di sopravvivenza che si allarga fra le due classi, raggiungendo la significatività statistica (Figura 5). L'overall survival mediana si differenzia fra le due classi in modo statisticamente significativo (mesi; 95% IC): CP 0 74 (60.5-87.4), A 49 (41.9-56), $p = 0.03$.

Figura 5. Curve di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni per le classi 0 e A dopo analisi propensity.



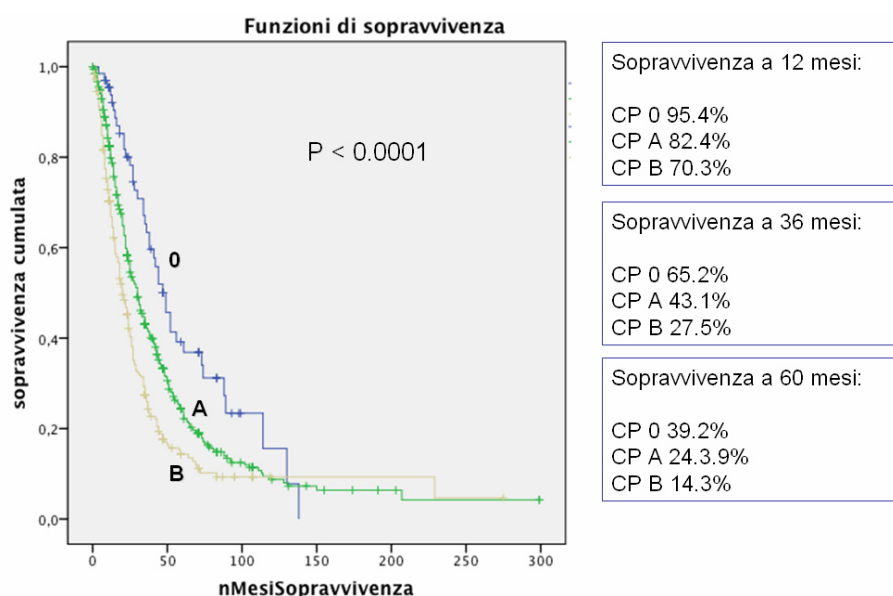
Come ultimo punto abbiamo ritenuto interessante implementare la nuova classe di Child nel BCLC, in particolare nello stadio intermedio che sappiamo essere eterogeneo in termini prognostici e gestionali terapeutici (Figura 6).

Figura 6. Classificazione di BCLC con introduzione della classe 0 nello stadio intermedio.

BCLC stage	Performance status	Tumor volume,number and invasiveness	Child-Pugh
0 Very early	0	≤ 2 cm vaguely nodular	A
A Early	0	Single < 5 cm or 3 nodes < 3 cm each	A & B
B Intermediate	0	Large/multinodular	0 & A & B
C Advanced	1-2	Vascular invasion and/or extrahepatic spread	A & B
D End-stage	3-4	Any of the above	C

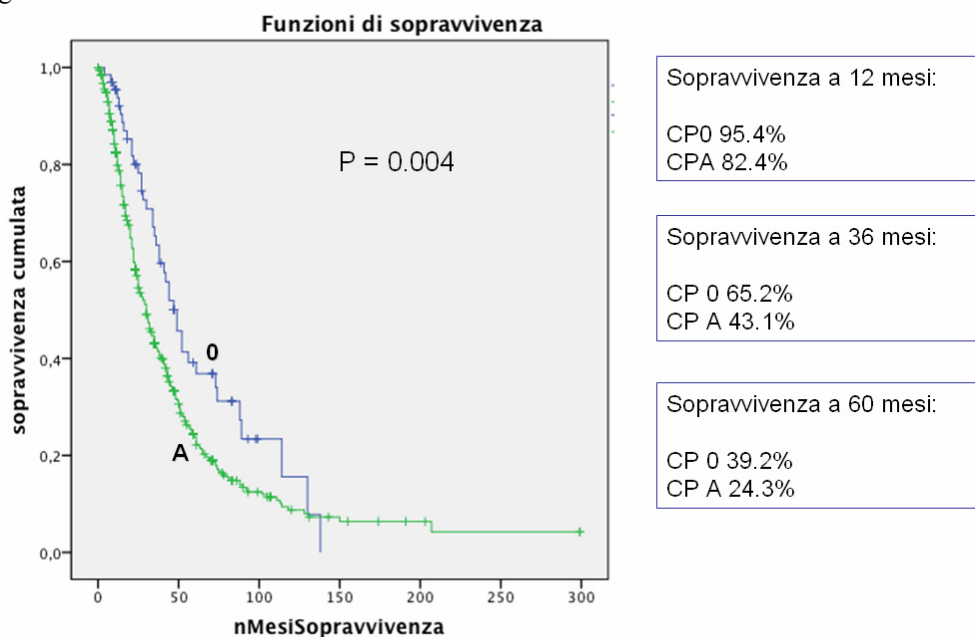
Analizzando la sopravvivenza dei pazienti BCLC-B sulla base dell'appartenenza alla classe di Child vediamo come le curve si differenzino in modo statisticamente significativo (Figura 7). In questo caso sono stati considerati i pazienti inseriti nel database fino al 31/12/2014, poiché appartenendo allo stadio B di BCLC si presuppone che i tempi di sopravvivenza siano più brevi e influenzati principalmente dal tumore piuttosto che dalla funzione epatica e quindi ci si attende che la differenza di sopravvivenza si manifesti più precocemente.

Figura 7. Curve di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni per i pazienti in stadio BCLC-B in base alla loro appartenenza alla classe di Child-Pugh (0, A e B).



All'interno dello stadio BCLC-B, inoltre, abbiamo confrontato la sopravvivenza nello specifico fra le classi 0 e A: anche in questo caso abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza globale e a 1, 3 e 5 anni ($p = 0,004$) (Figura 8).

Figura 8. Curve di sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni per i pazienti in stadio BCLC-B in classe di Child-Pugh 0 e A.



Analizzando, infine, le caratteristiche delle tre classi di Child nei pazienti BCLC intermedio, vediamo come i pazienti in classe 0 siano stati più frequentemente trattati con resezione, discostandosi dunque dalle linee guida che in questo stadio prevederebbero la chemioembolizzazione (Tabella 3).

Tabella 3. Trattamento della neoplasia per i pazienti BCLC-B dopo stratificazione in base all'appartenenza alla classe Child-Pugh.

	Totale pazienti (n = 833)	CP 0 (n = 54)	CP A (n = 523)	CP B (n = 256)	P value
Tipo di trattamento					
Trapianto, n (%)	16 (1.9)	0	6 (11.5)	10 (3.9)	0.018
Resezione, n (%)	126 (15.1)	21 (38.9)	85 (16.2)	20 (7.8)	<0.0001
Alcolizzazione, n (%)	112 (13.4)	12 (22.2)	68 (13.0)	32 (12.5)	0.145
Radiofrequenza, n (%)	63 (7.6)	3 (5.5)	43 (8.2)	17 (6.6)	0.623
Chemioembolizzazione, n (%)	473 (56.8)	23 (42.6)	307 (58.7)	143 (55.9)	0.071
Sorafenib, n (%)	36 (4.3)	3 (5.5)	20 (3.8)	13 (5.1)	0.648
Altro, n (%)	94 (11.3)	2 (3.7)	61 (11.7)	31 (12.1)	0.187
Best Supportive Care, n (%)	38 (4.6)	0	16 (3.1)	22 (8.6)	0.001

4.2 Studio 2

Dei 53 pazienti arruolati nel presente studio, di età compresa tra i 43 e gli 83 anni (età media 53 anni), 32 pazienti sono maschi, 21 femmine. Come mostrato in Tabella 4, al “baseline” (ovvero prima dell’inizio della terapia antivirale) la distribuzione dei pazienti secondo la classificazione di Child-Pugh, comprensiva della classe 0, è la seguente: 7 pazienti in classe 0 (13,2%), 34 pazienti in classe A (64,2%), 10 in classe B (18,8%) e 2 in classe C (3,8%). La tabella 4 mostra inoltre le caratteristiche virologiche e laboratoristiche dei pazienti prima dell’inizio della terapia (vedi).

Dei 53 pazienti arruolati, 22 sono stati trattati con schemi terapeutici della durata di 12 settimane (Tabella 5), 25 pazienti per 24 settimane (Tabella 6), 1 paziente è stato trattato per 16 settimane (Tabella 7) e 5 per 48 settimane (Tabella 8). Come detto precedentemente nella sezione dei Metodi, il tipo di schema terapeutico e la durata dello stesso dipendono dal genotipo, dal compenso funzionale epatico e dall’eventuale precedente esperienza terapeutica del paziente (naive o experienced e, in quest’ultimo caso, dal tipo di risposta che ha presentato al precedente trattamento antivirale). Si specifica, comunque, che tutti i pazienti arruolati erano naive ai farmaci ad azione antivirale diretta (DAA).

Schemi terapeutici dei 22 pazienti trattati per 12 settimane:

- Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina (7 pazienti);
- Sofosbuvir + Simeprevir (2 pazienti);
- Sofosbuvir + Ribavirina (2 pazienti);
- Sofosbuvir + Ledipasvir (2 pazienti);
- Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina (1 paziente);
- Paritaprevir + ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir (8 pazienti).

Schema terapeutico del paziente trattato per 16 settimane: Sofosbuvir + Ribavirina.

Schemi terapeutici dei 25 pazienti trattati per 24 settimane:

- Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirina (1 paziente);
- Sofosbuvir + Simeprevir (1 paziente);
- Sofosbuvir + Ribavirina (5 pazienti);
- Sofosbuvir + Ledipasvir (3 pazienti);

- Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirina (2 pazienti);
- Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirina (4 paziente);
- Sofosbuvir + Daclatasvir (5 pazienti);
- Simeprevir + Daclatasvir (1 paziente);
- Simeprevir + Daclatasvir + Ribavirina (1 paziente);
- Interferone peghilato + Simeprevir + Ribavirina (1 paziente);
- Interferone peghilato + Sofosbuvir + Ribavirina (1 paziente).

Schema terapeutico dei 5 pazienti trattati per 48 settimane: Sofosbuvir + Ribavirina.

Di seguito l'andamento del compenso funzionale epatico durante il trattamento, in particolare è stato analizzato il cambiamento del compenso funzionale (sulla base dello score di Child-Pugh, della classe di Child-Pugh e del MELD) a 12 settimane di terapia, al termine della stessa (12, 16, 24, 48 settimane a seconda della durata dello schema di trattamento) e a 12 settimane dal termine del trattamento e del raggiungimento della SVR 12. Cambiamenti più precoci del Child e del MELD (ovvero a 4 e 8 settimane dall'inizio della terapia, che comunque sono stati riportati nelle tabelle e considerati nell'analisi statistica) sono stati considerati troppo precoci per poter essere interpretati come reale espressione di un vero cambiamento funzionale epatico (ricordiamo, inoltre, che nel primo mese di trattamento pressoché tutti i DAA comportano un rialzo della bilirubina, che è presente nel computo sia del Child che del MELD, legato alla competizione recettoriale del farmaco con la coniugazione della bilirubina, ciò quindi non dipende dalla funzione del fegato).

- Pazienti che hanno ottenuto un miglioramento dello score Child-Pugh di almeno 1 punto:
 - o a 12 settimane dall'inizio del trattamento: 22/53 dati disponibili (41,5%);
 - o alla fine della terapia: 19/50 dati disponibili (38%);
 - o alla SVR 12: 19/32 dati disponibili (54,4%).
- Pazienti che hanno migliorato la classe di Child-Pugh:

- a 12 settimane dall'inizio del trattamento: 17/53 dati disponibili (32,1%);
 - alla fine della terapia: 15/50 dati disponibili (30%);
 - alla SVR 12: 15/32 dati disponibili (46,9%).
- Pazienti che sono rimasti stabili in termini di classe di Child-Pugh:
- a 12 settimane dall'inizio del trattamento: 29/53 dati disponibili (54,7%);
 - alla fine della terapia: 30/50 dati disponibili (60%);
 - alla SVR 12: 14/32 dati disponibili (41,2%).
- Pazienti che peggiorano lo score Child-Pugh di almeno 1 punto:
- a 12 settimane dall'inizio del trattamento: 11/53 dati disponibili (20,8%);
 - alla fine della terapia: 8/50 dati disponibili (16%);
 - alla SVR 12: 5/32 dati disponibili (15,6%).
- Pazienti che passano dalla classe A alla classe 0 di Child-Pugh:
- a 12 settimane dall'inizio del trattamento: 7/34 dati disponibili (20,6%);
 - alla fine della terapia: 7/31 dati disponibili (22,6%);
 - alla SVR 12: 8/18 dati disponibili (44,4%).

L'analisi dell'andamento del Child nel corso della terapia, effettuata mediante il cochrans Q test, ha mostrato che il guadagno di almeno un punto di score è significativo tra la quarta e l'ottava settimana di terapia ($p = 0,012$). L'andamento del MELD non è risultato statisticamente significativo.

Come già scritto, si precisa che il totale dei pazienti rispetto al quale è stata calcolata la percentuale non è il totale complessivo dei pazienti in studio, poiché non di tutti è disponibile il dato funzionale epatico al termine della terapia e a 12 settimane dal termine, ciò perché al momento dell'analisi dei dati e della stesura

della tesi non tutti i pazienti hanno raggiunto questi target temporali e, pertanto, non tutti hanno effettuato i relativi prelievi ematici che permettono di calcolare Child e MELD.

Pazienti	Anagrafica		Dati virologici		Laboratorio								Compenso funzionale			Child-Pugh		MELD
	Sesso	Età	Genotipo	Viremia (U/ml)	PLT (/mmc)	AST (U/L)	ALT (U/L)	γGT (U/L)	Bil. Tot. (mg/dl)	INR	Albumina (g/dl)	Creatinina (mg/dl)	Ascite	Encefalopatia (grado 1, 2, 3)	Varici esofagee	Score	Classe	
N. 1	F	72	1b	660146	37000	34	20	23	1,19	1,26	4,4	1,14	assente	1	F3	5	A	11
N. 2	M	67	1b	189625	152000	32	31	30	0,7	0,95	3,9	0,71	assente	1	assenti	5	A	7
N. 3	F	59	3	27392	102000	78	82	40	0,81	1,05	3,6	0,68	assente	1	F1	5	A	7
N. 4	M	79	1b	2098425	144000	110	51	55	0,36	1,33	2,8	1,14	assente	1	assenti	8	B	11
N. 5	M	53	1a	1952003	86000	76	62	77	1,57	1,11	3,61	0,66	assente	1	F1	5	A	9
N. 6	M	67	1b	186373	87000	20	18	236	3,7	1,16	3,1	1,07	moderata	1	nd	9	B	14
N. 7	M	55	4	4698110	219000	34	24	nd	0,6	1,07	4,1	0,8	assente	1	nd	4	0	7
N. 8	M	49	3	456929	90000	111	133	328	1,19	1,09	4,5	0,9	moderata	1	assenti	6	A	8
N. 9	M	62	1b	1826061	78000	49	46	46	1,18	1,22	4,9	1,1	assente	1	assenti	5	A	10
N. 10	F	80	1b	14569690	109000	81	75	15	1,04	1,14	3,7	0,52	assente	1	nd	5	A	8
N. 11	M	50	1a	1199145	114000	97	48	43	6,46	1,5	2,7	0,78	moderata	1	F2	10	C	14
N. 12	F	78	1b	780300	231000	59	42	25	0,37	1,09	3,9	0,69	assente	1	assenti	5	A	7
N. 13	M	54	3	364987	840000	48	29	43	1,57	1,28	3,7	0,59	assente	1	nd	5	A	11
N. 14	M	47	1b	3068349	96000	101	176	42	0,61	1,08	4,3	0,8	assente	1	nd	4	0	7
N. 15	M	63	1b	614.086	84000	344	327	351	1,7	0,9	3,7	0,98	assente	1	assenti	5	A	8
N. 16	M	83	1b	4092006	100000	71	60	75	0,84	1,09	3,6	0,86	assente	1	assenti	5	A	7
N. 17	M	73	1b	13134552	120000	104	164	nd	1,03	1,14	4,2	0,86	assente	1	nd	5	A	8
N. 18	M	67	1b	4300000	141000	126	125	89	0,89	1,06	4,12	0,94	assente	1	assenti	5	A	7
N. 19	M	69	1b	nd	31.000	139	145	198	1,4	1,19	3,75	1,21	assente	1	F1	5	A	11
N. 20	F	45	4	1166309	65000	120	85	246	1,06	0,98	4	0,74	assente	1	assenti	5	A	7
N. 21	M	68	1a	77387	94000	44	26	140	0,58	1,12	3,7	1,69	assente	1	nd	5	A	13
N. 22	M	75	1b	367593	51000	168	136	154	1,75	1,2	3,7	1,68	assente	1	assenti	5	A	16
N. 23	M	60	3	504946	101000	115	90	nd	0,23	1,23	4,05	0,89	assente	1	F2	5	A	9
N. 24	M	50	1b	1270026	103000	128	60	128	2,82	1,11	3,8	0,78	assente	1	nd	6	A	12
N. 25	M	48	3a	581048	49000	103	100	117	1,04	1,11	3,62	0,58	assente	1	assenti	5	A	8
N. 26	F	71	1b	1476968	95000	65	90	45	0,73	1,08	4,1	0,73	assente	1	assenti	4	0	7
N. 27	F	57	1a	1477643	83200	133	77	105	0,81	1,31	2,89	0,68	assente	1	assenti	6	A	9
N. 28	M	55	2	227	74000	79	95	25	2,09	1,46	3,5	0,92	assente	1	F1	7	B	13
N. 29	M	65	4	23820873	240000	258	148	169	6,68	1,04	3,9	0,75	assente	1	nd	7	B	14
N. 30	F	57	2	12450	42000	45	28	18	1,26	1,42	3	0,59	moderata	2	F1	8	B	11
N. 31	F	58	2	637.925	1900	191	159	55	1,41	1,12	4,5	0,7	assente	1	F1	5	A	9
N. 32	M	55	4a	1300733	205000	20	21	61	0,54	1,05	4,66	1,04	moderata	1	assenti	5	A	7
N. 33	F	56	1b	1531672	180000	111	121	nd	0,9	1,05	3,8	0,7	assente	1	assenti	5	A	12
N. 34	F	69	1b	333148	26000	47	37	45	3,69	1,43	3,3	0,94	assente	1	assenti	8	B	15
N. 35	F	70	1b	323430	59000	29	29	26	3,72	1,43	3,6	0,77	assente	1	F1	7	B	15
N. 36	F	76	1a	4747000	85000	29	22	105	0,34	1	3,6	1,42	assente	1	nd	5	A	10
N. 37	M	43	4	201361	159000	52	112	65	0,56	1,1	4,7	0,69	assente	1	assenti	4	0	7
N. 38	M	56	4	358956	145000	105	46	84	3,63	1,29	2,5	1,02	moderata	1	F1	10	C	14
N. 39	F	52	3	481983	97000	102	102	nd	0,53	1,15	4,3	0,7	assente	1	assenti	5	A	8
N. 40	M	43	4	11168	47000	36	32	30	1,46	1,35	3,2	0,58	assente	1	F1	6	A	11
N. 41	F	55	1b	135454	54000	35	34	45	1,29	1,62	2,9	0,63	assente	1	F1	6	A	13
N. 42	F	66	1b	30800	64000	61	51	12	1,55	1,22	3,5	0,6	assente	1	assenti	6	A	10
N. 43	F	65	1b	1115636	109000	77	50	nd	2,09	1,3	3,42	0,98	moderata	1	F2	8	B	12

Pazienti	Anagrafica		Dati virologici		Laboratorio								Compenso funzionale			Child-Pugh		MELD
	Sesso	Età	Genotipo	Viremia (UI/ml)	PLT (/mmc)	AST (U/L)	ALT (U/L)	γGT (U/L)	Bil. Tot. (mg/dl)	INR	Albumina (g/dl)	Creatinina (mg/dl)	Ascite	Encefalopatia (grado 1, 2, 3)	Varici esofagee	Score	Classe	
N. 44	M	58	1b	3641238	110000	32	37	26	0,48	1,15	4,28	1,09	assente	1	nd	5	A	9
N. 45	M	56	1b	709622	44000	77	11	37	0,65	1,15	3,4	0,68	moderata	1	F1	7	B	8
N. 46	M	57	1a	nd	58000	71	67	67	0,88	1,17	3,5	0,87	moderata	1	F2	7	B	8
N. 47	F	69	2	547248	nd	nd	nd	nd	0,41	1,05	4,6	0,69	assente	1	nd	4	0	7
N. 48	M	56	1a	1585769	198000	100	116	46	0,74	1,02	4,5	0,71	assente	1	assenti	4	0	7
N. 49	F	56	1b	843344	65000	51	24	22	1,17	1,36	3,1	0,74	assente	1	F3	6	A	9
N. 50	F	76	2	6106456	82000	33	21	59	1,4	1,12	4,5	0,69	moderata	2	nd	5	A	9
N. 51	M	74	1b	24447000	157000	101	84	86	1,06	1,26	3,5	0,93	assente	1	nd	6	A	9
N. 52	F	63	1b	132370	91200	106	190	176	0,6	1,07	4,1	0,7	assente	1	assenti	4	0	7
N. 53	M	56	3	1637291	103000	91	106	57	0,84	1,1	3,91	0,62	assente	1	assenti	5	A	7

Tabella 4. Caratteristiche generali (anagrafiche, virologiche, laboratoristiche e funzionali epatiche) della popolazione in studio. Nd: dato non disponibile.

Pazienti	Farmaci utilizzati	Baseline			Week 4			Week 8			Week 12			SVR 12		
		CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD
N. 5	SOF+SIM+RBV	5	A	9	6	A	8	7	B	12	5	A	10	5	A	8
N. 6	SOF+LDP	9	B	14	6	A	10	6	A	9	6	A	10	6	A	
N. 7	SOF+SIM+RBV	4	0	7	4	0	7	4	0	7	4	0	6	5	A	8
N. 9	PTVr/OBV+DSV+RBV	5	A	10	5	A	10	5	A	10	5	A	9	5	A	10
N. 10	SOF+SIM+RBV	5	A	8	6	A	12	5	A	8	5	A	8	6	A	8
N. 12	PTVr/OBV+DSV+RBV	5	A	7	4	0	7	4	0	7	4	0	7	4	0	7
N. 14	SOF+LDP	4	0	7	5	A	8	5	A	8	5	A	9	5	A	9
N. 15	SOF+SIM+RBV	5	A	8	5	A	8	5	A	8	5	A	8	4	0	9
N. 17	PTVr/OBV+DSV+RBV	5	A	8	6	A	10	4	0	7	4	0	7	nd	nd	nd
N. 18	PTVr/OBV+DSV+RBV	5	A	7	5	A	8	4	0	7	5	A	8	5	A	nd
N. 22	SOF+SIM	5	A	16	5	A	14	5	A	15	5	A	14	5	A	11
N. 24	PTVr/OBV+DSV+RBV	6	A	12	6	A	12	6	A	11	5	A	10	4	0	8
N. 26	PTVr/OBV+DSV+RBV	4	0	7	5	A	7	5	A	8	5	A	7	5	A	7
N. 27	SOF+SIM+RBV	6	A	9	8	B	13	7	B	13	6	A	13	5	A	11
N. 28	SOF+RBV	7	B	13	6	A	13	7	B	15	8	B	14	6	A	12
N. 32	SOF+SIM+RBV	5	A	7	6	A	7	6	A	7	5	A	8	5	A	7
N. 33	PTVr/OBV+DSV+RBV	5	A	12	5	A	6	5	A	6	4	0	6	4	0	7
N. 34	SOF+SIM+RBV	8	B	15	7	B	14	7	B	15	6	A	12	5	A	12
N. 41	SOF+SIM	6	A	13	6	A	13	5	A	13	5	A	10	5	A	10
N. 45	SOF+DCV+RBV	7	B	8	7	B	8	6	A	8	6	A	8	6	A	11
N. 47	SOF+RBV	4	0	7	5	A	7	4	0	7	4	0	7	nd	nd	nd
N. 48	PTVr/OBV+DSV+RBV	4	0	7	5	A	8	5	A	8	5	A	8	4	0	7

Tabella 5. Caratteristiche dei pazienti trattati con schemi terapeutici con DAA per 12 settimane e andamento del compenso funzionale epatico durante la terapia e a 12 settimane dal termine della stessa (SVR 12).

SOF: sofosbuvir; SIM: simeprevir; RBV: ribavirina; LDP: ledipasvir; DCV: daclatasvir; PTVr: paritaprevir+ritonavir; OBV: ombitasvir; DSV: dasabuvir.

Nd: dato non disponibile.

Pazienti	Farmaci utilizzati	Baseline			Week 4			Week 8			Week 12			Week 24			SVR 12		
		CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD
N. 1	SOF+LDP	5	A	11	5	A	9	6	A	9	6	A	11	6	A	10	nd	nd	nd
N. 2	SOF+DCV+RBV	5	A	7	5	A	8	5	A	8	5	A	6	4	0	7	nd	nd	nd
N. 3	SOF+DCV+RBV	5	A	7	6	A	11	5	A	9	5	A	9	5	A	nd	nd	nd	nd
N. 4	SOF+DCV	8	B	11	6	A	9	5	A	8	6	A	8	5	A	7	6	A	9
N. 13	SOF+DCV	5	A	11	5	A	10	5	A	10	6	A	11	6	A	9	nd	nd	nd
N. 16	SOF+SIM+RBV	5	A	7	6	A	8	5	A	9	5	A	7	6	A	9	nd	nd	nd
N. 20	SIM+DCV+RBV	5	A	7	5	A	7	4	0	7	5	A	7	5	A	7	nd	nd	nd
N. 21	SOF+SIM	5	A	13	5	A	12	4	0	13	4	0	14	4	0	14	4	0	15
N. 23	SOF+RBV	5	A	9	5	A	8	5	A	9	5	A	10	5	A	8	4	0	7
N. 25	SOF+RBV	5	A	8	5	A	8	5	A	9	5	A	8	5	A	8	nd	nd	nd
N. 29	SOF+RBV	7	B	14	5	A	9	5	A	8	5	A	8	5	A	8	5	A	8
N. 31	SOF+RBV	5	A	9	6	A	11	5	A	10	6	A	11	6	A	11	6	A	9
N. 35	SOF+LDP+RBV	7	B	15	6	A	14	7	B	16	6	A	13	nd	nd	nd	nd	nd	nd
N. 36	SOF+DCV	5	A	10	5	A	10	4	0	11	5	A	7	nd	nd	nd	nd	nd	nd
N. 37	PIFN+SIM+RBV	4	0	7	5	A	8	5	A	8	5	A	7	4	0	7	4	0	7
N. 38	SOF+LDP+RBV	10	C	14	8	B	14	8	B	13	6	A	12	6	A	8	nd	nd	nd
N. 39	SOF+DCV	5	A	8	5	A	8	5	A	8	4	0	7	nd		nd	nd	nd	nd
N. 40	SIM+DCV	6	A	11	8	B	14	7	B	13	7	B	14	8	B	14	nd	nd	nd
N. 43	SOF+DCV	8	B	12	8	B	13	6	A	10	6	A	12	6	A	10	6	A	11
N. 44	PIFN+SOF+RBV	5	A	9	4	0	9	4	0	8	4	0	8	4	0	8	4	0	7
N. 49	SOF+LDP	6	A	9	6	A	10	6	A	11	6	A	9	6	A	12	nd	nd	nd
N. 50	SOF+RBV	5	A	9	6	A	11	5	A	10	5	A	9	5	A	9	nd	nd	nd
N. 51	SOF+LDP	6	A	9	5	A	10	5	A	9	5	A	9	nd	nd	nd	nd	nd	nd
N. 52	SOF+DCV+RBV	4	0	7	5	A	9	5	A	8	5	A	8	4	0	7	nd	nd	nd
N. 53	SOF+DCV+RBV	5	A	7	4	0	7	5	A	7	4	0	7	4	0	7	4	0	7

Tabella 6. Caratteristiche dei pazienti trattati con schemi terapeutici con DAA per 24 settimane e andamento del compenso funzionale epatico durante la terapia e a 12 settimane dal termine della stessa (SVR 12).

SOF: sofosbuvir; SIM: simeprevir; RBV: ribavirina; LDP: ledipasvir; DCV: daclatasvir; PIFN: interferone peghilato.

Nd: dato non disponibile.

Pazienti	Farmaci	Baseline			Week 4			Week 8			Week 12			Week 16			SVR 12		
		CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD
N. 30	SOF+RBV	8	B	11	9	B	14	8	B	13	8	B	12	8	B	12	8	B	12

Tabella 7. Caratteristiche dei pazienti trattati con schemi terapeutici DAA per 16 settimane e andamento del compenso funzionale epatico durante la terapia e a 12 settimane dal termine della stessa (SVR 12).
SOF: sofosbuvir; RBV: ribavirina.

Pazienti	Farmaci	Baseline			Week 4			Week 8			Week 12			Week 24			Week 48			SVR 12		
		CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD	CP Score	CP Class	MELD
N. 8	SOF+RBV	6	A	8	5	A	8	5	A	8	5	A	9	5	A	7	5	A	8	5	A	8
N. 11	SOF+RBV	10	C	14	9	B	18	9	B	18	9	B	17	9	B	17	9	B	16	nd	nd	nd
N. 19	SOF+RBV	5	A	11	5	A	12	6	A	10	7	B	13	7	B	14	5	A	10	5	A	11
N. 42	SOF+RBV	6	A	10	5	A	11	5	A	11	5	A	11	5	A	11	5	A	11	nd	nd	nd
N. 46	SOF+RBV	7	B	8	5	A	11	5	A	9	5	A	10	5	A	8	7	B	11	nd	nd	nd

Tabella 8. Caratteristiche dei pazienti trattati con schemi terapeutici DAA per 48 settimane e andamento del compenso funzionale epatico durante la terapia e a 12 settimane dal termine della stessa (SVR 12).
SOF: sofosbuvir; RBV: ribavirina.
Nd: dato non disponibile.

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il primo studio dimostra che la classe 0 di Child-Pugh, recentemente proposta in letteratura [31], permette di stratificare con maggiore precisione l'eterogeneo gruppo di pazienti che sviluppano il tumore precocemente nella storia naturale della malattia epatica e che "tradizionalmente" venivano raggruppati nella classe A.

E' un dato consolidato in letteratura, ed è esperienza comune nella pratica clinica, il concetto che il termine "cirrosi" non sottenda un'unica condizione patologica, bensì un continuum patologico e clinico e che quindi i termini "compensata" e "scompensata" non siano più sufficienti per descrivere uno spettro così ampio di condizioni cliniche e prognostiche [15]. Ciò è ancora più vero nell'ambito dell'HCC. L'HCC, infatti, si può iscrivere in uno qualsiasi dei momenti che vanno dal danno epatico cronico alla cirrosi conclamata. Attualmente la maggior parte dei pazienti esordisce negli stadi più precoci di malattia e questo grazie ai programmi di sorveglianza implementati dalle principali linee guida e società scientifiche. La maggior parte dei pazienti viene quindi a cadere nella classe funzionale A di Child, che tuttavia non è sufficientemente sfaccettata per poter discriminare fra il paziente che sviluppa cancro su epatite cronica ed il paziente che lo sviluppa su un livello di fibrosi via via più avanzato e sappiamo bene come questi siano pazienti diversi in termini prognostici e gestionali terapeutici. L'idea di ampliare lo spettro prognostico del Child-Pugh è nata da un gruppo di lavoro orientale che ha recentemente proposto una nuova classe di Child definita "0" [31] che identifica i pazienti con malattia cronica di fegato ma con riserva funzionale perfettamente conservata, definita secondo i seguenti criteri:

- albumina ≥ 4 g/dl
- bilirubina ≤ 0.8 mg/dl
- prolungamento del PT < 0 secondi (INR ≤ 1.1)
- assenza di ascite
- assenza di encefalopatia.

Applicando il Child-Pugh modificato alla loro coorte di pazienti con prima diagnosi di HCC (popolazione totale di 2654 pazienti) riclassificano come "0" il

17% della popolazione totale, ovvero il 23% dei pazienti che secondo il Child-Pugh classico appartenevano alla classe A. Nella loro popolazione l'etiologia principale di HCC è rappresentata dall'epatite B sia nella popolazione totale sia, in particolare, nella categoria dei Child 0 (in effetti è noto che l'epatite B può portare a cancro precocemente nella storia naturale della malattia). Analizzando l'estensione tumorale alla diagnosi i pazienti in classe 0 esordivano nel 70% dei casi come noduli singoli di piccole dimensioni e, pertanto, erano più frequentemente suscettibili di resezione chirurgica. L'analisi dell'overall survival mostra tassi di sopravvivenza significativamente migliori per i pazienti in classe 0 rispetto alle altre classi ed in particolare rispetto ai pazienti in classe A.

Questo studio ha aperto la frontiera alla ridefinizione del Child-Pugh score, che nella sua versione modificata, grazie all'introduzione della classe 0, permette di discriminare con maggiore precisione diverse tipologie di pazienti in termini prognostici, precedentemente uniformati e inclusi in un'unica classe funzionale. Ciò risulta applicabile, in particolare, in contesti specifici della cirrosi, ad esempio appunto nell'ambito dell'HCC. Lo studio 1 di fatto è una validazione del Child-Pugh modificato effettuata sulla coorte dei pazienti ITA.LI.CA, quindi su una popolazione occidentale, dove, come è noto, prevale l'etiologia HCV come causa di epatopatia cronica. Nonostante il diverso peso delle eziologie, che di fatto viene confermata poiché nella nostra casistica la prima causa di HCC è appunto l'HCV, la seconda l'epatopatia alcolica e la terza l'infezione da HBV, l'applicazione del Child-Pugh modificato permette di "riclassificare" come 0 il 10,9% dei pazienti precedentemente classificato come A, ovvero il 6,3% della popolazione totale. I pazienti in classe 0 e A risultano più frequentemente in sorveglianza e ciò ha permesso una diagnosi di malattia neoplastica più precoce, facendo sì che, in particolare ai pazienti in classe 0, alla prima diagnosi di HCC siano stati più frequentemente diagnosticati noduli singoli e di piccole dimensioni. Di conseguenza, anche in virtù dell'ottimale compenso funzionale epatico, sono stati più frequentemente trattati con tecniche curative radicali conservative (resezione chirurgica e radiofrequenza).

I pazienti in classe 0, inoltre, li ritroviamo più frequentemente in stadio 0 e A di BCLC ma è interessante notare come in una quota non piccola (il 20% circa)

esordiscano nello stadio intermedio di BCLC. Il confronto diretto fra le classi 0 e A mostra il più frequente esordio tumorale come nodulo singolo per i pazienti appartenenti alla classe 0 così come la maggiore frequenza ad essere trattati mediante resezione epatica.

L'analisi delle sopravvivenze fra le diverse classi di Child mostra come la classe 0 si stacchi significativamente a 1, 3 e 5 anni dalle altre classi, in particolare dalla classe A.

Il confronto della sopravvivenza fra la classe 0 e A dopo analisi propensity, ovvero al netto delle variabili risultate significative all'univariata, mostra a 1, 3 e 5 anni una differenza statisticamente significativa con migliore sopravvivenza per la classe 0. Tale differenza si mantiene anche nell'overall survival.

Come ultimo punto abbiamo ritenuto interessante implementare la nuova classe di Child nel BCLC, in particolare nello stadio intermedio che sappiamo essere eterogeneo, evidenza che emerge in particolare nella pratica clinica, in termini prognostici e gestionali terapeutici [46,47,48]. Analizzando la sopravvivenza dei pazienti BCLC-B sulla base dell'appartenenza alla classe di Child il nostro studio mostra come le curve si differenzino in modo statisticamente significativo a 1, 3 e 5 anni. Tale differenza si mantiene anche nell'analisi diretta fra le classi 0 e A (sempre all'interno del BCLC-B). Analizzando, infine, le caratteristiche delle tre classi di Child nei pazienti BCLC intermedio, vediamo come i pazienti in classe 0 siano stati più frequentemente trattati con resezione, discostandosi dunque dalle linee guida che in questo stadio prevederebbero la chemioembolizzazione. Tali risultati rafforzano ulteriormente la percezione sempre più radicata in letteratura, dell'eccessiva eterogeneità dei pazienti classificati come BCLC-B, poiché di fatto mostrano come all'interno di questa categoria cadano pazienti che vengono gestiti in modo molto differente in termini terapeutici e che presentano diversa prognosi e diverse sopravvivenza. L'introduzione del Child-Pugh 0 potrebbe contribuire ad affinare la stadiazione BCLC stratificando in modo più preciso i pazienti HCC.

Come conclusione allo studio 1, possiamo pertanto affermare che la nuova classe di Child identifica un differente sottogruppo di pazienti che hanno una prognosi migliore e ciò è valido anche nella coorte occidentale dove prevale l'epatite C come principale causa di HCC.

Questo nuovo approccio ha un impatto non solo in termini prognostici, ma impatta anche sull'allocazione al trattamento permettendo una migliore stratificazione dell'eterogeneo stadio del BCLC intermedio.

Per lo studio 2 abbiamo esplorato il possibile ruolo del Child-Pugh modificato (ottenuto includendo la classe 0) nel rilevare l'impatto prognostico e funzionale sul breve termine nel paziente cirrotico trattato con i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA).

E' infatti noto che la terapia antivirale comporta un miglioramento della sopravvivenza e della prognosi del paziente che riesce ad eradicare il virus, prevenendo l'evoluzione in cirrosi in caso di epatopatia cronica e riducendo il rischio di scompenso funzionale e sviluppo delle complicanze nel paziente cirrotico, compreso dell'HCC, il cui rischio viene tuttavia ridotto ma non annullato [76-78]. Ciò, tuttavia, è stato stabilito con studi relativi alla terapia "classica" con interferone peghilato e ribavirina, ancora non vi sono dati sul lungo termine relativamente alle terapie con i DAA, poiché essi sono di più recente utilizzo.

Allo stato attuale, peraltro, non vi sono dati in letteratura in merito al reale beneficio clinico nel breve termine che trae il paziente trattato con i nuovi farmaci antivirali, in termini di "guadagno" immediato di funzione epatica. Da qui nasce il background e lo scopo del secondo lavoro presentato in questa tesi, in cui abbiamo esplorato il possibile ruolo del Child-Pugh modificato (ottenuto includendo la classe 0, che, come abbiamo detto, discrimina con maggiore precisione diverse "classi funzionali" di pazienti che precedentemente venivano uniformate in un'unica classe) nel rilevare l'impatto prognostico e funzionale sul breve termine nel paziente cirrotico trattato con i DAA.

Per il secondo studio, al momento, abbiamo avuto la possibilità di arruolare un numero limitato di pazienti (53) e ciò ovviamente rende i dati di limitato valore, tuttavia i risultati sono promettenti e stimolano la necessità di una loro verifica su più ampia scala. E' stato analizzato l'andamento del compenso funzionale epatico durante il trattamento, in particolare è stato valutato il cambiamento del compenso funzionale (sulla base dello score di Child-Pugh, della classe di Child-Pugh e del

MELD) a 12 settimane di terapia, al termine della stessa (12, 16, 24, 48 settimane a seconda della durata dello schema di trattamento) e a 12 settimane dal termine del trattamento e del raggiungimento della SVR 12. Cambiamenti più precoci del Child e del MELD (ovvero a 4 e 8 settimane dall'inizio della terapia, che comunque sono stati riportati nelle tabelle dei risultati) sono stati considerati troppo precoci per poter essere interpretati come reale espressione di un vero cambiamento funzionale epatico (ricordiamo, inoltre, che nel primo mese di trattamento pressoché tutti i DAA comportano un rialzo della bilirubina, che è presente nel computo sia del Child che del MELD, legato alla competizione recettoriale del farmaco con la coniugazione della bilirubina, ciò quindi non dipende dalla funzione del fegato).

Dopo 12 settimane di terapia il 41,5% dei pazienti ha ottenuto un miglioramento dello score di Child di almeno 1 punto e il 32,1% ha migliorato la classe di Child, il 20,6% dei pazienti in classe A è passata alla classe 0. Al termine della terapia antivirale il 38% dei pazienti ha ottenuto un miglioramento dello score di Child di almeno 1 punto, il 30% ha migliorato la classe di Child e il 22,6% dei pazienti in classe A è passata alla classe 0. Infine, dopo 12 settimane dal termine della terapia (SVR 12) il 54,4% dei pazienti ha ottenuto un miglioramento dello score di Child di almeno 1 punto, il 46,9% ha migliorato la classe di Child e il 44,4% dei pazienti in classe A è passata alla classe 0. Il guadagno di almeno un punto di score di Child è risultato statisticamente significativo tra la quarta e l'ottava settimana di terapia (cochran's Q test). Ciò, tuttavia, è verosimilmente da imputare maggiormente alla completezza dei dati laboratoristici, più completi alla quarta e ottava settimana e più carenti nella fase finale dei trattamenti e nei follow up a 12 settimane dopo il termine degli stessi (come detto nei risultati, infatti, alcuni pazienti devono ancora effettuare il prelievo di fine terapia e di follow up alla SVR 12 al momento della stesura della tesi). L'analisi verrà aggiornata all'avvenuto completamento della raccolta dati.

Sarà sicuramente doveroso e interessante valutare la stabilità del guadagno funzionale epatico, mostrato dal miglioramento del Child, nel tempo, ovvero a maggiore distanza dal termine del trattamento e, quando i tempi lo consentiranno, valutare la corrispondenza di questo dato con i dati di sopravvivenza, ma ciò che

possiamo concludere da questo piccolo studio è che l'analisi dell'andamento del Child può rappresentare uno strumento per verificare l'impatto funzionale che il trattamento antivirale con i nuovi DAA sta avendo sul nostro paziente. Utilizzando il Child-Pugh modificato, inoltre, possiamo fare questo anche nel paziente che inizia la terapia antivirale in classe A e che, in assenza della classe 0, avremmo giudicato stabile senza vedere il suo effettivo guadagno funzionale.

BIBLIOGRAFIA

- [1]. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implication for controls. *Semin Liver Dis* 1991;11:84-92.
- [2]. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Paris, 26-28 February 1999, consensus statement. *J Hepatol* 1999;30:956-961.
- [3]. Di Marco V, Lo Iacono O, Cammà C, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;30:257-264.
- [4]. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
- [5]. Gatta A, Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C. Portal hypertension: state of the art. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:326-345.
- [6]. D'Amico G. Natural history of compensated cirrhosis and varices. In: Boyer TD, Groszmann RJ, eds. *Complications of cirrhosis: pathogenesis, consequences and therapy*. American Association for the Study of Liver Diseases; 2001. 118-123 [Course Directors].
- [7]. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468-475.
- [8]. Ginés P, Quinterno E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
- [9]. D'Amico G, Pasta L, Madonia S, et al. The incidence of esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120:A2.
- [10]. Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744-749.
- [11]. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-680.
- [12]. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797-1801.

- [13]. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-472.
- [14]. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-1014.
- [15]. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, et al. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1445-1449.
- [16]. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, eds. *The liver and portal hypertension*. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1964; 50-72.
- [17]. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
- [18]. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001;34:46-52.
- [19]. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:930-934.
- [20]. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2029-2034.
- [21]. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132-137.
- [22]. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
- [23]. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery* 1997;122:730-735.
- [24]. Glud C, Henriksen JH, Nielsen G. Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology* 1988;8:222-227.

- [25]. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 1984;4:430-435.
- [26]. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997;3:628-637.
- [27]. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
- [28]. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005;42:S100-S107.
- [29]. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:110-122.
- [30]. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-871.
- [31]. Lee YH, Hsu CY, Chu CW, et al. A new Child-Turcotte-Pugh class 0 for patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact and ability to improve the current staging systems. *Plos One* 2014;9(6):1-11.
- [32]. Ravaioli M, Grazi GL, Ballardini G, et al. Liver transplantation with the Meld system: a prospective study from a single European Center. *Am J Transplant* 2006;6:1572-1577.
- [33]. Piscaglia F, Camaggi V, Ravaioli M. A new priority policy for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation within the model for end-stage liver disease system *Liver Transpl* 2007;13:857-866.
- [34]. Degre D, Bourgeois N, Boon N, et al. Aminopyrine breath test compared to the MELD and Child-Pugh scores for predicting mortality among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transpl Int* 2004;17:31-38.
- [35]. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52-64.

- [36]. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, et al. Survival after Yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across barcelona clinic liver cancer stages: A European evaluation. *Hepatology* 2011; 54:868-878.
- [37]. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-1255.
- [38]. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
- [39]. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
- [40]. Fleming ID. AJCC/TNM cancer staging, present and future. *J Surg Oncol* 2001;77:233-236.
- [41]. Piscaglia F, Camaggi V, Ravaioli M, et al. A new priority policy for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation within the model for end-stage liver disease system. *Liver Transpl* 2007;13:857-866.
- [42]. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28:751-755.
- [43]. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6-25.
- [44]. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48 Suppl 1:S20-37.
- [45]. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442.
- [46]. 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.
- [47]. Raoul JL, Sangro B, Forner A, 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* 2011;37:212-220.

- [48]. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, et al. Heterogeneity of Patients with Intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: Proposal for a Subclassification to Facilitate Treatment Decisions. *Semin Liver Dis* 2012;32:348-359.
- [49]. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917.
- [50]. Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg* 2001;234:71-78.
- [51]. Bruix J, Castells A, Bosch J, al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-1022.
- [52] Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-1440.
- [53]. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
- [54]. Bruix J, Fuster J, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Foucault pendulum versus evidence-based decision. *Liver Transpl* 2003;9:700-702.
- [55]. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, et al. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004;10:7-15.
- [56]. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992;69:925-929.
- [57]. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101-108.
- [58]. Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, et al. Predictive factors for intrahepatic recurrence after percutaneous ethanol injection therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;88:529-537.

- [59]. Llovet JM, Vilana R, Bru C, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124-1129.
- [60] Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, et al. Complications after percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of liver tumors: 3-year experience with 336 patients at a single center. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:207-211.
- [61]. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-240.
- [62]. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151-1156.
- [63]. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-328.
- [64]. Iwamoto S, Sanefuji H, Okuda K. Angiographic subsegmentectomy for the treatment of patients with small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2003;97:1051-1056.
- [65]. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transpl* 2004;10:449-455.
- [66]. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008;8:2547-2557.
- [67]. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S179-188.
- [68]. Ernst O, Sergent G, Mizrahi D, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:59-64.

- [69]. Hong K, Khwaja A, Liapi E, et al. New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:2563-2567.
- [70]. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41-52.
- [71]. Carr BI. Hepatic arterial ⁹⁰Yttrium glass microspheres (Therasphere) for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data on 65 patients. *Liver Transpl* 2004;10:S107-110.
- [72]. Geschwind JF, Salem R, Carr BI, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S194-205.
- [73]. Ramadori G, Meier V. Hepatitis C virus infection: 10 years after the discovery of the virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 May;13(5):465-471.
- [74]. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:3–8.
- [75]. Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008;12:611–636.
- [76]. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):579-587.
- [77]. Camma C., Giunta M., Andreone P., Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001;34:593-602.
- [78]. EASL. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int*. 2012 Feb;32 Suppl 1:2-8.
- [79]. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.
- [80]. Jacobson M, McHutchison J, Dusheiko G, et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
- [81]. Poordad F, McCone J, Bacon B, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.

- [82]. Bacon B, Gordon S, Lawitz E, et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.
- [83]. Asselah T, Boyer N, Saadoun D, et al. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int* 2016;36 (Suppl.S1):47-57.
- [84]. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:34-44.
- [85]. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 414-426.
- [86]. Huisman MT, Snoeys J, Monbaliu J, et al. In vitro studies investigating the mechanism of interaction between TMC435 and hepatic transporters. *Hepatology* 2010;52:461A.
- [87]. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. COMMAND-1. *Gut* July 2014;0:1-9.
- [88]. Zeuzem S, Hezode C, Bronowicki JPP, et al (LEAGUE-1 Study Team). Daclatasvir in combination with simeprevir ± ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, March 3-6. Abstract 28LB.
- [89]. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-221.
- [90]. Keating GM. Ledipasvir/Sofosbuvir: a review of its use in chronic hepatitis C. *Drugs* 2015;75:675-685.
- [91]. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-1603.
- [92]. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973-1982.
- [93]. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and

dasabuvir with or without ribavirina for HCV. N Engl J Med 2014;370:1983-1992.

[94]. “Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine per: Nuovi antivirali diretti nella terapia dell’epatite C cronica”. A cura del Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l’epatite C cronica della Regione Emilia-Romagna. Aggiornamento Gennaio 2016.

[95]. EASL - European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol 2015;63:199-236.

[96]. Oken MM , Creech RH , Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group . Am J Clin Oncol 1982;5:649-655.