

CARCINOMA EPATOCELLULARE

S. Ceruti, A. Calderoni, T. Lacina, L. Mazzucchelli, P. Mazzola, A. Bordoni, A. Cerny

Introduzione

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è la neoplasia primitiva del fegato più frequente al mondo. L'incidenza varia a seconda delle aree geografiche considerate e risulta particolarmente elevata nei paesi asiatici, nell'Africa sub-sahariana ed è in continuo aumento nei paesi Occidentali¹.

La maggior parte degli HCC (circa l'80-90%) si sviluppa nel contesto di una cirrosi epatica. Globalmente l'80-90% degli HCC possono essere attribuiti ad un'infezione virale cronica da virus dell'epatite B (HBV) oppure dell'epatite C (HCV). I portatori cronici di infezione virale hanno un rischio relativo di sviluppare la neoplasia di circa 100 volte maggiore rispetto ai pazienti non infetti, con un'incidenza annuale del 2-6%. Senza un trattamento specifico la prognosi di pazienti con HCC è infausta con una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi che si attesta solo attorno al 8-9%².

Gli uomini sono maggiormente colpiti da HCC rispetto alle donne¹, con un rapporto che si stima essere di 2:1 fino a 4:1. Tale differenza è in parte riconducibile ad una maggiore diffusione di HBV/HCV ed abuso etilico nell'uomo. Clinicamente la malattia tende a rimanere asintomatica fino agli stadi me-

dio-avanzati. Molte volte il primo sintomo può essere imputabile ad una complicanza, quali emorragie peritoneali massicce e sviluppo di metastasi a distanza. Le nuove tecniche radiologiche e la ricerca dei marcatori tumorali svolgono un ruolo fondamentale nella diagnosi precoce di questa patologia che si può estendere fino a metodiche combinate di screening per la popolazione a rischio.

Esistono diversi fattori prognostici e predittivi che permettono di stimare l'evoluzione dell'HCC, determinando quindi la scelta terapeutica più adatta per il singolo paziente. Nonostante la resezione chirurgica rimanga l'unica opzione curativa per le forme localizzate, esistono oggi nuove terapie molto efficaci, la cui scelta è dettata non solo dallo stadio iniziale della malattia ma anche dal quadro clinico e dalle comorbidità del paziente.

Epidemiologia

L'HCC rappresenta una neoplasia molto diffusa. Nel mondo si contano infatti circa 560'000 nuovi casi di HCC

all'anno che contribuiscono significativamente alla mortalità tumorale globale. L'HCC è particolarmente frequente in alcune regioni dell'Asia e dell'Africa a seguito dell'elevata prevalenza dei virus dell'epatite B e C e della presenza di alfatossina negli alimenti, con tassi d'incidenza che raggiungono i 100 casi x 100.000 abitanti, rispetto ai 10/15 casi x 100.000 abitanti osservati nei paesi industrializzati.¹ Nel solo Ticino tra il 1996 ed il 2007 si sono registrati un totale di 620 casi, di cui il 48% è rappresentato da pazienti oltre 70 anni, il 46% fra 50-69 anni ed il rimanente 6% fra 0-49 anni³. Dal 1996 ad oggi il trend d'incidenza sembra essere stabile sia nell'uomo che nella donna.

Da un confronto dei dati ticinesi con quelli svizzeri, si osservano per le donne tassi d'incidenza sovrapponibili, mentre negli uomini ticinesi si nota un tasso d'incidenza doppio rispetto a quello descritto per la Svizzera intera (Fig. 1). A livello europeo il Ticino si colloca fra i Paesi con tassi d'incidenza di HCC medio-alti.

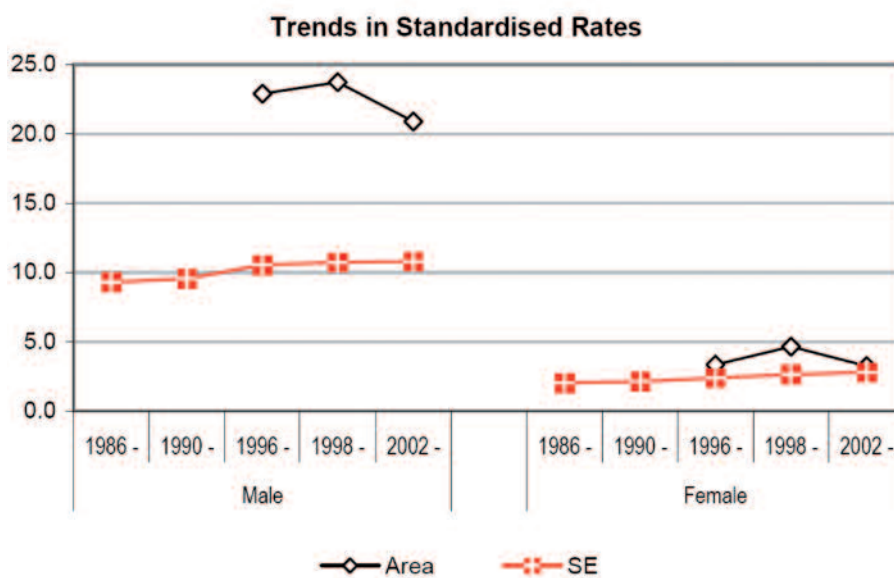


Fig. 1: Trend dei tassi d'incidenza standardizzati sulla popolazione europea, Ticino 1996-2005 (nero), Svizzera 1986-2005*, uomini e donne.

*Associazione Svizzera Registri Tumori

Eziopatogenesi

I fattori eziologici del HCC sono numerosi e caratterizzati da una differenziale distribuzione della prevalenza relativa in relazione all'area geografica, allo status socio-economico, alle abitudini alimentari ed allo stile di vita⁴. L'infezione con HBV, HBC o ambedue i virus rappresenta mondialmente la causa più comune di HCC. Nei paesi industrializzati l'abuso etilico rappresenta una delle maggiori cause di cirrosi epatica che può esitare in HCC. Nel sud della Cina e nell'Africa sub-sahariana l'ingestione di grandi quantità di aflatoxina, una tossina prodotta da muffe che contaminano il cibo, rappresenta un rischio ambientale elevato di HCC, specialmente se combinato ad infezione endemica con HBV. Tra gli altri fattori esogeni associati ad un rischio di HCC vanno annoverati un sovraccarico marziale, un uso prolungato di contraccettivi orali nonché la somministrazione di anabolizzanti steroidei. Infine, tra le malattie genetiche associate a rischio di sviluppare HCC si ricordano soprattutto l'emocromatosi e la mancanza di alfa-1-antitripsina. In genere il rischio di HCC appare aumentato in presenza di più di un fattore eziologico.

L'HCC rappresenta un classico caso di neoplasia legata ad infiammazione cronica. Il ruolo di HBV è dimostrato non solo da studi epidemiologici ma anche dalla presenza di DNA virale integrato nel DNA di HCC nonché dalla capacità di HBV di inattivare un importante oncogene soppressore umano quale p53. Una coinfezione con il virus dell'epatite D (HDV) non aumenta il rischio di carcinoma in termini assoluti ma accorcia la latenza tra inizio dell'infezione ed insorgenza di HCC. Il ruolo patogenetico di HCV rimane poco chiaro. Alcuni genotipi di HCV sembrano essere associati a rischio maggiore di HCC⁵. Tuttavia, dal momento che l'integrazione di genoma virale nel HCC non è mai stata dimostrata si suppone che HCV agisca indiretta-

mente tramite lo stimolo di infiammazione cronica attiva, un meccanismo peraltro che sta alla base anche del HCC su abuso etilico. Per contro l'effetto carcinogenico diretto dell'aflatoxina è stato dimostrato in numerosi studi che hanno evidenziato una correlazione diretta tra esposizione a questa tossina e presenza di una mutazione specifica del oncosoppressore p53 nel codone 249⁶.

Nei modelli murini di HCC, dove la neoplasia viene indotta dall'esposizione a dosi massicce di di-etil-nitrosamina (DET), la disparità di incidenza di malattia fra i due sessi è notevole, maggiore di quella osservata a livello umano. Studi recenti con questi modelli animali⁷ hanno permesso di identificare i primi meccanismi molecolari, che vedono un ruolo protettivo degli ormoni estrogeni sullo sviluppo di HCC, con il coinvolgimento chiave dell'IL-6. Gli Autori di questi studi hanno infatti riscontrato elevati valori di IL-6 nei topi maschi rispetto alle femmine. Tali livelli si riducono nei maschi dopo somministrazione prolungata di estrogeni, mentre aumentano nelle femmine ovaectomizzate, fino a valori sovrapponibili a quelli del maschio. Inoltre, il knock-out murino per IL-6, mostra un minor tasso d'incidenza di HCC dopo esposizione cronica a DET. L'IL-6 è una citochina multifunzionale, largamente responsabile della risposta epatica alle infiammazioni/infezioni sistemiche, facente parte delle "proteine di fase acuta". Le concentrazioni sieriche di IL-6 sono incrementate in condizioni di epatopatia infiammatoria (alcolica, infettiva o metabolica) che possono esitare in aumento del rischio di HCC. Si pensa dunque che IL-6 possa avere un ruolo importante nella proliferazione epatocellulare. La produzione di IL-6 è mediata prevalentemente dalle cellule di Kupffer (cellule epatiche appartenenti al sistema monocitocitofagico) che vengono a loro volta regolate da estrogeni oppure da una "small adaptor protein", MyD88

(Myeloid differentiation factor 88), coinvolta nel segnale dei recettori tipo "toll-like" espressi da dette cellule.

Anatomia patologica

L'HCC si accompagna nel 70-90% dei casi a cirrosi epatica macro- o micro-nodulare indipendentemente dalla sua eziologia. In genere l'HCC associato a cirrosi si presenta come una massa singola con capsula fibrosa, setti fibrosi intratumorali e aree di necrosi o emorragia. Non è tuttavia raro riscontrare forme multicentriche con numerosi piccoli nodi neoplastici nel qual caso si pone la difficile diagnosi differenziale tra HCC e nodo rigenerativo epatico nel contesto di cirrosi. L'HCC senza cirrosi è per contro caratterizzato da grosse dimensioni ed assenza di capsula peritumorale. A volte il processo neoplastico appare peduncolato e facilmente resecabile. Non è inusuale riscontrare all'esame macroscopico segni di infiltrazione vascolare con trombi neoplastici in vene portalì. All'esame istologico l'HCC è costituito da cellule simili ad epatociti normali ma con grado variabile di atipie (**Fig. 2**). Un fenomeno interessante è rappresentato dalla capillarizzazione delle strutture vascolari intratumorali che si differenziano dai sinusoidi del fegato non neoplastico. Esistono diversi aspetti architeturali quali trabecolare, pseudoghiandolare e acinare oppure solido o scirroso. Anche dal punto di vista citologico l'HCC è caratterizzato da una moltitudine di varianti con elementi neoplastici chiaro-cellulari, a cellule pleomorfe, a cellule fusate oppure con alterazioni steatotiche o produzione di bile. L'HCC di tipo fibrolamellare è una variante importante da riconoscere: è comune in pazienti adolescenti o molto giovani, non è associata a cirrosi epatica ed ha buona prognosi. La diagnosi differenziale può risultare particolarmente problematica in agobiopsie oppure in agospirati. In particolare non è sempre possibile derimere con certezza tra HCC e lesioni preneopla-

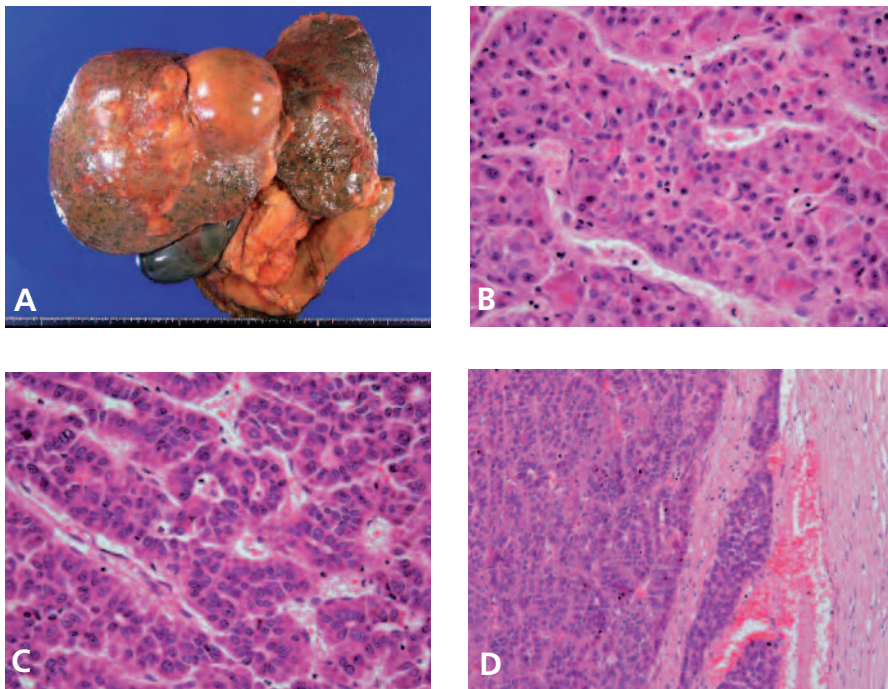


Fig. 2: A: carcinoma epatocellulare multifocale che coinvolge il lobo destro di un fegato cirrotico. B e C: carcinoma epatocellulare bene e moderatamente differenziato con elementi neoplastici ordinati in ampie travate e rispettivamente in strutture pseudoghiandolari. Si nota il fenomeno della cosiddetta pseudocapillarizzazione di spazi sinusoidali. D: carcinoma epatocellulare con infiltrazione di spazi vascolari.

stiche come l'iperplasia adenomatosa o la displasia focale di epatociti. Inoltre le diagnosi differenziali delle neoplasie benigne del fegato vanno citate l'iperplasia nodulare focale ed in particolare l'adenoma epatocellulare che a volte non può essere distinto dall'HCC ben differenziato. Infine rare neoplasie primitive del fegato come l'emoangioperitelioma epitelioide oppure secondarismi epatici di carcinoma e melanoma possono mimare istologicamente l'HCC.

Clinica

Solitamente la malattia, anche nelle fasi mediamente avanzate, tende ad essere asintomatica⁸, e può essere diagnosticata come reperto incidentale e/o durante screening per HCC (vedi oltre). Quando diviene sintomatico l'HCC può causare dolore acuto (30% dei casi), solitamente a seguito di

emorragia locale e/o emoperitoneo⁹, dolore cronico di tipo gravativo, oppure insufficienza epatica a seguito dell'incremento della percentuale di tessuto normale sostituito da neoplasia. I segni clinici più frequenti sono tuttavia malessere generale, anoressia, calo ponderale, febbre, ittero ostruttivo, ascite, epatomegalia oppure splenomegalia. Esistono anche manifestazioni cutanee descritte in associazione con HCC quali dermatomiosite, pemfigo fogliaceo, pitiriasi nummulare, ecc, che tuttavia non sono specifiche¹⁰. Spesso si possono avere quadri paraneoplastici, soprattutto ipoglicemia, ipercalcemia ed eritrocitosi. Benché relativamente tardiva la comparsa di metastasi può essere il primo segno/sintomo di malattia. Gli esami di laboratorio sono solitamente aspecifici; la maggioranza dei pazienti presenta un quadro di base di

tipo cirrotico che risulta in un aumento dei valori degli enzimi epatici. Inoltre i pazienti possono presentare trombocitopenia, ipoalbuminemia ed allungamento del tempo di Quick. Spesso possono manifestarsi disturbi elettrolitici da sindrome epato-renale e/o iatrogeni da diuretici. Benché non specifico, un aumento significativo di alfa-fetoproteina (AFP) corrispondente a più di 500 ng/ml, oppure una costante crescita dei valori di AFP suggeriscono fortemente un HCC. Tuttavia non tutti gli HCC sono associati ad aumento di AFP e un aumento di AFP non deve essere necessariamente associato a HCC. Non esiste anche nessuna correlazione tra AFP e stadio tumorale.

L'ecografia epatica, per la propria accuratezza diagnostica, i bassi costi e la non invasività, rappresenta un degli esami di prima scelta per la diagnosi di HCC. Essa dimostra la presenza di alterazioni nodulari, tendenzialmente iperecogene, con aree di necrosi e/o presenza di pseudocapsula, ma anche di alterazioni diffuse come un'epatomegalia con alterazioni architetturali. Inoltre permette di valutare i rapporti della neoplasia con le strutture vascolari evidenziandone un'eventuale infiltrazione nonché la possibile presenza di linfadenopatie ilari. La sensibilità diagnostica è stimata attorno al 60% (95% CI 44-76%), con una specificità del 97% (95% CI 95-98%); la sensibilità diagnostica aumenta se si associano i valori sierici di AFP fino al 71%¹¹.

La tomografia assiale computerizzata (TAC) dell'addome rappresenta il "gold standard" per la valutazione di nodularità epatiche e, in alcuni centri, viene anche utilizzata assieme ai valori plasmatici di AFP quale screening per HCC¹². In caso di rilevazione di nodulo di natura dubbia, ossia ipervascolare in fase arteriosa, si può ricorrere all'utilizzo del Lipiodol, un mezzo di contrasto assorbito dalle cellule epatiche per loro natura, in maniera

vascolarizzazione-dipendente, che permane in esse anche fino a 20-40 giorni. La sensibilità della TAC-spirale è del 90%.

La risonanza magnetica (RMN) dell'addome è un'ottima metodica che sfrutta la differente composizione biochimica dei tessuti e la maggiore risoluzione spaziale, senza utilizzo di mezzi di contrasto nefrotossici e/o radiazioni ionizzanti. La sensibilità diagnostica è analoga alla TAC-spirale¹³. In fase T2, l'HCC appare come iperintenso, mentre nelle immagini T1-pesate appare come ipointenso. Gli svantaggi di tale metodica sono i costi elevati, la ridotta diffusione sul territorio e la durata dell'esame; viene solitamente preferita in caso di insufficienza renale e/o dubbi diagnostici con le altre metodiche. In questo senso la RMN è superiore nella diagnostica di angiomi e accumuli lipidici focali.

Diagnosi

In accordo con le linee guida della AASLD (American Association for the Study of Liver Disease)¹⁴ la diagnosi di HCC viene sospettata in un paziente con cirrosi o epatite cronica che sviluppa un innalzamento dei valori sierici di AFP e con una CT-addome o RMN-addome che individua un nodulo solido non-emangiomaso. Nelle stesse linee guida si raccomanda come screening per HCC il controllo dei valori di AFP ed ecografia addominale ogni 6-12 mesi nei seguenti casi:

- a) pazienti portatori HBV/HCV asintomatici, asiatici maschi > 40 anni/femmine > 50 anni, pazienti con cirrosi, familiarità per HCC, emocromatosi, cirrosi biliare primitiva ed altri;
- b) pazienti con HCC in attesa di trapianto (dato che la diagnosi di HCC influisce positivamente sulla priorità nella lista di attesa).

Stadio tumorale e fattori prognostici

Stadio tumorale e fattori prognostici sono di grande rilevanza al momento della diagnosi di HCC perché permettono di assegnare ai pazienti categorie di rischio e quindi di optare per l'approccio terapeutico più appropriato. Per l'HCC esistono diversi sistemi in grado di stratificare i pazienti, anche se su nessuno di essi esiste un consenso univoco¹⁵. Ognuno di questi metodi incorpora, seppure in diversa maniera, quattro determinanti riconosciuti come principali fattori prognostici: la severità dell'epatopatia sottogiacente all'HCC, le dimensioni del tumore, la sua estensione alle strutture adiacenti e/o la presenza di metastasi. Attualmente i sistemi più utilizzati sono tre: il TNM (Tumor, Nodal status, Metastasis)¹⁶, il sistema di Okuda¹⁷ ed il CLIP score (Cancer of the Liver Italian Program)¹⁸. Altri sistemi quali il "Barcelona Clinic Liver Cancer" e il "French prognostic stratification" sono meno validati da studi clinici e di conseguenza vengono utilizzati di meno. In genere il TNM predice la prognosi meglio dei soli sistemi clinici, soprattutto quando si vogliono valutare le prospettive di sopravvivenza del paziente dopo resezione chirurgica dell'HCC. Il sistema di Okuda ed il CLIP score sono invece utili per la predire la sopravvivenza in pazienti con grave epatopatia oppure HCC in stadio avanzato. Una "consensus conference" sulla stadiazione dell'HCC¹⁹ raccomanda di utilizzare per tutti i pazienti con HCC un sistema clinico (preferibilmente il CLIP), e per i pazienti eleggibili ad intervento chirurgico il TNM.

Sistema TNM

Il sistema TNM è stato rivisitato e semplificato nel 2002 dall'American Joint Committee of Cancer (AJCC)¹⁶; tale sistema permette di valutare i più importanti fattori predittivi, fra cui la presenza di invasione vascolare e di

concomitante fibrosi epatica; quest'ultima viene utilizzata per stratificare l'evoluzione per ogni tumore a parità di stadio dal momento che ha un impatto prognostico sfavorevole. Questo sistema prevede quindi una sopravvivenza globale (OS, Overall Survival) a 5 anni del 55% in stadio I, del 37% in stadio II e del 16% in stadio III.

Sistema di Okuda

All'opposto della classificazione TNM, il sistema prognostico proposto da Okuda¹⁷ include le dimensioni della neoplasia e tre parametri concernenti la severità del quadro cirrotico, quali quantità di ascite nonché albumina e bilirubina sierica; il tutto permette di stratificare i pazienti in tre stadi. Questo sistema ha un importante valore clinico ma ha chiaramente dei limiti nel caso si voglia valutare l'operabilità di un paziente con HCC. Infatti non vengono considerate variabili importanti quali l'invasione vascolare e/o la presenza di metastasi; in altre parole numerosi pazienti con uno stadio "basso" secondo il sistema di Okuda non sono eleggibili a resezione chirurgica.

CLIP score

Il CLIP score è il sistema prognostico sviluppato più recentemente per la valutazione dell'HCC¹⁸; esso combina caratteristiche della neoplasia con i livelli sierici di AFP e la presenza di complicanze quali trombosi venosa portale. È quindi possibile stratificare i pazienti con HCC in 6 classi prognostiche. Numerosi studi multicentrici hanno suggerito che il CLIP score in quanto a valore predittivo di OS è superiore al TNM ed al sistema di Okuda.

Altri fattori prognostici

Oltre ai sistemi di stratificazione prognostica discussi sopra, esistono molte altre variabili che apparentemente sono correlate con la sopravvivenza globale di pazienti con HCC. L'analisi in dettaglio di questi fattori è tuttavia dif-

ficoltosa dal momento che i risultati sono stati ottenuti in studi molto eterogenei e sono quindi difficilmente comparabili. Citiamo in questo contesto il tipo istologico, la presenza concomitante di infezione HCV, l'espressione di recettori estrogeni, oppure alterazioni a livello di stabilità genetica, metilazione di DNA, perdita di alleli o alterazioni di proteine e geni coinvolti nel ciclo cellulare. Inoltre un recente studio ha dimostrato che il profilo genetico di tessuto epatico limitrofo a HCC rilevato con tecniche di "gene profiling" permette anche di predire la sopravvivenza²⁰.

Terapia

Esistono diverse opzioni terapeutiche per trattare l'HCC che possono essere suddivise in terapie chirurgiche e non chirurgiche. Tra le prime si annoverano la resezione tumorale, la crioblazione oppure il trapianto epatico ortotopico. Le seconde comprendono alcolizzazione percutanea, radiofrequenza, chemioembolizzazione e chemioterapia. Attualmente solo tre opzioni sono considerate in determinate circostanze curative: resezione chirurgica, trapianto epatico e distruzione locale del tumore²¹.

Epatectomia parziale

È un intervento potenzialmente curativo (vedi anche articolo a pag. 535 su questo numero di TMT). I candidati a questa scelta terapeutica includono pazienti con HCC unifocale senza evidenza ad esami radiologici di invasione vascolare, assenza di ipertensione portale e buona funzione epatica globale. La sopravvivenza libera da recidiva (RFS, Relapse Free Survival) a lungo termine supera il 40% e l'OS a 5 anni è superiore al 90%, soprattutto se i pazienti vengono ben selezionati da indagini preoperatorie accurate^{22,23}. In questo senso bisogna assicurarsi che la malattia sia confinata al fegato, che la funzione epatica di base sia buona e che il tumore sia chirurgicamente

asportabile; solitamente si parla di cut-off di resezione per neoplasie di 5 cm, ma non esiste un limite ufficiale in tal merito. In pazienti con HCC singolo senza invasione vascolare esiste solo una debole correlazione inversa fra dimensione della neoplasia ed OS. Alcuni tipi di HCC quali ad esempio le forme peduncolate, sono reseccabili con facilità anche se di grandi dimensioni. In accordo con il sistema TNM, i pazienti esclusi da tale tipologia di intervento si presentano con grosse masse tumorali tecnicamente non reseccabili, metastasi linfonodali, neoplasia in entrambi i lobi epatici, invasione vascolare, rottura neoplastica intraperitoneale e metastasi a distanza. La mortalità intra- e perioperatoria è doppia nei pazienti cirrotici rispetto ai non cirrotici per cui la resezione chirurgica è preferibile in stadio Child-Pugh A.

Trapianto epatico ortotopico

Si tratta di un'alternativa valida per pazienti con HCC non reseccabile chirurgicamente oppure con una grave epatopatia²⁴. Sono candidati a tale opzione terapeutica pazienti con un nodulo HCC solitario inferiore a 5 cm in diametro, o con fino a tre lesioni separate (nessuna maggiore di 3 cm), assenza di invasione vascolare e nessuna metastasi linfonodale e/o a distanza. Se i criteri di eleggibilità al trapianto vengono applicati in maniera rigorosa, l'OS a 3-4 anni è del 75-85%, con rispettivamente una RFS dell'83-92%²⁵. Evidentemente il limite maggiore di quest'opzione è la scarsa disponibilità di organi. Attualmente la priorità al trapianto dei pazienti in lista d'attesa si basa sulla severità della condizione clinica-epatica globale del paziente, utilizzando il MELD score (Model for End-stage Liver Disease) per valutare la prognosi a lungo termine in pazienti con cirrosi. Una diagnosi di HCC in tali pazienti aumenta la priorità del trapianto anche se in definitiva i tempi di attesa possono essere lunghi e attestarsi a 1-1,5 anni.

Radiofrequenza

L'ablazione tramite radiofrequenza (RFA, Radiofrequency Ablation) consiste in applicazione locale di energia termica in radiofrequenze nella lesione epatica, con immissione di corrente alternata ad alta frequenza trasmessa dalla punta di un elettrodo. Dato che gli ioni seguono il cambio di direzione della corrente alternata, il loro movimento comporta un riscaldamento locale, con incrementi di temperatura che eccedono i 60°C, portando a morte cellulare e necrosi nel tessuto circostante all'elettrodo. La RFA è un'opzione valida per pazienti con HCC che non raggiungono i criteri di reseccabilità e presentano una malattia confinata al fegato²⁶. Nonostante non esista un cut-off assoluto delle dimensioni tumorali oltre le quali la RFA è controindicata, i migliori risultati si ottengono con pazienti con un nodulo singolo inferiore ai 4 cm di diametro. Nei pazienti cirrotici, alcuni Autori limitano l'uso della RFA ai pazienti in classe Child-Pugh A e B. I benefici di una RFA rispetto ad una epatectomia parziale per pazienti con HCC potenzialmente reseccabile rimangono controversi. Anche se attualmente non esistono studi randomizzati su questo argomento, in caso di assenza di controindicazioni, l'intervento chirurgico curativo viene favorito dalla maggior parte degli Autori.

Alcolizzazione percutanea

Questa opzione viene considerata per pazienti con piccoli HCC che non sono candidati alla resezione per la loro scarsa funzionalità epatica; per pazienti con neoplasie piccole, l'OS dopo alcolizzazione è sovrapponibile alla resezione chirurgica²⁶. L'intervento è a basso costo, richiede una infrastruttura minima e permette di ottenere risultati molto buoni, anche se la facilità e l'efficacia della RFA ha soppiantato tale metodica in numerosi istituti.

Chemoembolizzazione transarteriosa

L'irrorazione ematica dell'HCC è sostenuta in primo luogo dall'arteria epatica. Questo ha portato allo sviluppo di tecniche designate ad eliminare il supporto di sangue al tumore e/o a somministrare chemioterapici citotossici direttamente nei vasi arteriosi del tumore²⁷. La chemoembolizzazione transarteriosa consiste pertanto nell'iniezione di un chemioterapico con/senza Lipiodol e/o un materiale pro-coagulante nell'arteria epatica; il Lipiodol, mezzo di contrasto liposolubile, promuove la ritenzione intratumorale del farmaco chemioterapico; la chiusura ripetuta e seriale del flusso ematico al tumore porta ad un'importante riduzione del volume tumorale, fino alla completa necrosi della massa neoplastica. Tale metodica può essere utilizzata per il trattamento di grossi HCC non resecabili ma che non sono eleggibili ad altri tipi di approccio terapeutico come ad esempio la RFA. La metodica può anche essere utilizzata in attesa di trapianto epatico. Controindicazioni assolute sono l'assenza di flusso ematico epatico (trombosi portale), encefalopatia e/o ostruzione biliare. Controindicazioni relative sono bilirubina sierica > 2 mg/dl, LDH > 425 U/l, AST > 100 U/l, tumore epatico coinvolgente oltre 50% fegato, scompenso cardiaco e/o insufficienza renale, ascite, recente sanguinamento di varici e trombocitopenia importante.

Crioablazione

È una metodica che prevede l'applicazione di una criosonda nel tessuto neoplastico, con applicazione di cicli di congelamento locale; può essere utilizzata con HCC che vengono ritenuti inoperabili durante l'intervento chirurgico. Alcuni istituti utilizzano tale metodica con le stesse indicazioni della RFA.

Terapia radiante

L'HCC è un tumore radiosensibile ma è allocato in una zona estremamente radiosensibile. Il fegato può tollerare una dose massima di 20 Gy. Con le nuove tecniche tridimensionali conformazionali e adeguato frazionamento delle dosi si può tuttavia arrivare a somministrare anche 100 Gy nel tumore (vedi anche articolo a pag. 541 su questo numero di TMT). In alternativa, la radioterapia stereotassica utilizza singoli/multipli aghi che liberano raggi ionizzanti e vengono inseriti nella lesione neoplastica dove si accumula il massimo della dose radiante, riducendo quindi il danno al tessuto sano limitrofo.

Irradiazione interna selettiva

Si utilizzano isotopi radioattivi come il [¹³¹I] o [⁹⁰Y], legati a microsfele che vengono selettivamente distribuite nella massa neoplastica tramite l'arteria epatica. I primi dati suggeriscono che, se ben applicata, tale metodica induce un'ottima risposta soprattutto in pazienti inoperabili²⁸. Chiaramente si dovranno attendere studi randomizzati e con follow-up adeguato per meglio valutare il potenziale di questo trattamento.

Chemioterapia sistemica

La chemioterapia di un HCC in stadio avanzato rappresenta una difficile sfida per la quale i potenziali benefici devono essere contrapposti ai numerosi effetti collaterali prima di prendere una decisione. Infatti l'HCC viene considerato un tumore relativamente chemioresistente, in parte per l'elevata espressione di cosiddetti "drug-resistance-gene" ed in parte per la capacità degli epatociti neoplastici ad eliminare rapidamente sostanze tossiche esogene. Inoltre è difficile ottenere un reale beneficio clinico dopo chemioterapia sistemica in pazienti con HCC avanzato, dato che la funzionalità epatica è spesso così ridotta che la sintomatologia tossica supera i benefici. L'interpreta-

zione di studi clinici è problematica e risente molto spesso delle diverse caratteristiche della popolazione studiata e delle comorbidità dei pazienti. Attualmente non esiste evidenza per un miglioramento della sopravvivenza dopo chemioterapia sistemica di pazienti con HCC avanzato^{29,30}. L'utilizzo di nuovi farmaci mirati potrebbe tuttavia rappresentare un primo significativo passo in questo senso³¹. Sorafenib, una piccola molecola che inibisce la proliferazione di cellule tumorali, l'angiogenesi tumorale e l'attività apoptotica in un ampio spettro di neoplasie, si è recentemente dimostrata efficace nel trattamento di HCC in stadio avanzato. Il bersaglio di questo farmaco è costituito principalmente da molecole di trasduzione legate ai recettori di membrana della famiglia HER, in particolare EGFR e HER-2 nonché da fattori che stimolano la proliferazione endoteliale quali ad esempio VEGFR1-3. Evidentemente è ancora troppo presto per valutare l'impatto reale di queste nuove terapie. Tuttavia la possibilità di evitare importanti effetti collaterali della terapia sistemica e di combinare questo farmaco con altri medicinali dello stesso tipo apre una speranza per un trattamento sistemico efficace.

Conclusioni

Il HCC è un problema rilevante di salute pubblica, responsabile a livello mondiale per più di 560'000 nuovi casi di tumore maligno ogni anno. In Europa e in Nord-America la malattia viene diagnosticata nel 30-40% dei casi in stadi precoci e pertanto i pazienti possono essere trattati con resezione chirurgica o distruzione locale. In stadio avanzato o in caso di progressione dopo trattamento chirurgico le opzioni terapeutiche a disposizione sono molteplici anche se non migliorano in modo significativo la prognosi dei pazienti che rimane infausta. Per stabilire un trattamento adeguato per ogni paziente è dunque indispensabile un approccio di tipo multidisciplinare.

S. Ceruti¹, A. Calderoni², T. Lacina¹, L. Mazzucchelli³, P. Mazzola³, A. Bordoni³, A. Cerny¹

- 1 Medicina Interna, Centro di Epatologia e Radiologia Clinica Moncucco, Lugano
- 2 Oncologia, Clinica S. Anna, Lugano
- 3 Istituto Cantonale di Patologia e Registro Tumori del Canton Ticino

Corrispondenza:
Dr. Med. Samuele Ceruti
Clinica Luganese Moncucco
Via Moncucco 10
6900 Lugano
Tel: 091 960 8111
email: samuele.ceruti@gmail.com

Bibliografia

- 1 Stewart B.W., Kleihues P. World Cancer Report. WHO,IARCpress: Lyon 2003.
- 2 Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, La-sota MB, Coebergh JW, Santaquilani M, and the EURO-CARE Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncol.* 2007 Sep;8(9):773-83..
- 3 Registro Tumori Canton Ticino: www.ti.ch/tumori
- 4 Hirohashi S, Ishak KG et al. Hepatocellular carcinoma. In Hamilton SR, Aaltonen LA (Eds). WHO of Tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. IARC press: Lyon 2000
- 5 Cohen J. The scientific challenge of hepatitis C. *Science* 1999, 285:26.
- 6 Bressac B, Kew M et al. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991, 350:429.
- 7 Naugler WE, Sakurai T et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007, 317:121.
- 8 Taieb J, Barbare JC et al. Medical treatment for hepatocellular carcinoma (HCC): what's next?" *Ann Onc* 2006, 17(S10):x308-14.
- 9 Choi BG, Park SH et al. The findings of ruptured hepatocellular carcinoma on helical CT. *Br J Radiol* 2001, 74:142.

- 10 Gregory B, Ho V. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. *J Am Acad Dermatol* 1992, 26:153.
- 11 Ishiguchi T, Shimamoto K et al. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1996;12:164.
- 12 Hollet MD, Jeffrey RB et al. Dual-phase helical CT of the liver: value of arterial phase scans in the detection of small (< 1,5 cm) malignant hepatic neoplasm. *Am J Roentgenol* 1995,164:879.
- 13 Szklaruk J, Silverman PM et al. Imaging in the diagnosis, staging, treatment and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol* 1990, 63:771.
- 14 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005, 42:1208.
- 15 Farinati, F, Rinaldi et al. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000, 89:2266.
- 16 AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York 2002. p.131.
- 17 Okuda, K, Ohtsuki et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985, 56:918.
- 18 The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000, 31:840.
- 19 Henderson, JM, et al. AHPBA/AJCC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement. *HPB: Official journal of the Hepatico-Pancreatico-Biliary Association* 2003; 5:243.
- 20 Hoshida Y, Villanueva A et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008, 359
- 21 Lau WY, Lai ECH. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008, 7:237.
- 22 Bruix, J, Castells et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996, 111: 1018-1022.
- 23 Hanazaki, K, Kajikawa et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in diameter of > or = 10 cm. *Hepatogastroenterology* 2002, 49:518.
- 24 Bismuth, H, Majno, PE et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999, 19:311.
- 25 Iwatsuki, S, Starzl, TE et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991, 214:221.
- 26 Shiina, S, Teratani et al. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma: From percutaneous ethanol injection therapy and percutaneous microwave coagulation therapy to radiofrequency ablation. *Oncology* 2002, 62 Suppl 1:64.
- 27 Abdalla, EK, Hicks, ME et al. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001, 88:165.
- 28 Kennedy, A, Nag et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 68:13.
- 29 Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003, 37:429.
- 30 Lopez PM, Villanueva A et al. systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23:1535.
- 31 Llovet JM, Ricci S et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008, 359:378.